

Mikroskopische und polarisationsoptische Untersuchungen
an Gewebsmastzellen aus dem Rectum des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ernst-Ulrich Meuret
aus Tuttlingen (Württbg.)

1967

9101

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

Mikroskopische und polarisationsoptische Untersuchungen
an Gewebsmastzellen aus dem Rectum des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ernst-Ulrich Meuret
aus Tuttlingen (Württbg.)

1967

Dekan: Professor Dr. med. F. Lembeck

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.P. Missmahl

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.E. Bock

Meinen Eltern

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einführung	1
Material und Methodik	7
Material	7
Herstellung der Präparate	7
I. Für lichtmikroskopische Untersuchungen	9
II. Für polarisationsoptische Untersuchungen	9
Ergebnisse	11
I. Lichtmikroskopische Untersuchungen	11
Allgemeines	11
1. Vorkommen von Gewebsmastzellen im Rectum des Menschen und ihre Verteilung auf die einzelnen Gewebsschichten	11
2. Dichte der Mastzellen in der Submucosa	11
3. α) Form der Mastzellen	13
β) Größe der Mastzellen	16
4. Dichte der zytoplasmatischen Granula	16
5. Ablagerungen von pigmentartigen Partikeln	17
II. Polarisationsoptische Untersuchungen an Mastzellen	19
A. Prüfung der Gewebsmastzellen auf doppelbrechende Strukturen	19
1. Frische, fixierte Rectumschleimhaut	19
2. Unfixiertes Material	19
3. Mit destilliertem Wasser angefertigte Schnitte	21
B. Versuche an basophilen Granulozyten = Blutmastzellen	23

	Seite
Besprechung der Ergebnisse	24
I. Lichtmikroskopische Untersuchungen	24
Zur Wahl des Farbstoffs	24
1. Vorkommen von Gewebsmastzellen im Magen-Darmtrakt bei Mensch und Tier	26
2. Dichte der Mastzellen	27
3. Form und Größe der Mastzellen	30
4. Dichte der zytoplasmatischen Granula	31
5. Ablagerung von pigmentartigen Partikeln	32
II. Polarisationsoptische Untersuchungen	32
A. Prüfung der Gewebsmastzellen auf doppelbrechende Strukturen	32
B. Versuche an basophilen Granulozyten = Blutmastzellen	36
Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	41
Lebenslauf	

EINFÜHRUNG

Nach BLOOM (1963) gibt es nur wenige Zellarten, die seit ihrer Entdeckung so intensiv untersucht wurden, wie die Gewebsmastzellen. Dennoch blieben viele Fragen bis zum heutigen Tage unbeantwortet, was ihre Morphologie, Physiologie und Funktion betrifft. Es fehlte wahrlich nicht an Vorstellungen und Postulaten, besonders über die funktionelle Bedeutung dieser Zelle; im Gegenteil, es muß bezweifelt werden, ob je einer anderen Zellart eine derart vielfältige Rolle in physiologischer und pathologischer Hinsicht zugeschrieben wurde. Es erscheint deshalb merkwürdig, daß man sich schon heute auf eine bestimmte Funktion festlegen will.

RILEY's Monographie "The Mast Cells" gibt uns einen Einblick in die Entwicklung der Mastzellforschung und macht uns mit den wichtigsten hierzu gehörenden Problemen vertraut. Dabei können in zeitlicher Sicht drei Abschnitte unterschieden werden.

1. 1877 - 1934:

Mit der Entdeckung der Gewebsmastzelle durch EHRLICH im Jahre 1877 wurde die erste - rein morphologische - Phase eingeleitet. Da EHRLICH bei Anilinfärbungen auch metachromatische Zellen im Blut fand, nahm er eine gemeinsame spezifische Affinität der Granula dieser Zellen zu basischen Farbstoffen an. Seine an den Blutzellen und Gewebsmastzellen gewonnenen Vorstellungen über den einer spezifischen Färbung zwischen bestimmten Zellbestandteilen und Farbstoffgruppen zugrunde liegenden chemischen Reaktionsmechanismus schufen die Grundlage für die moderne Haematologie. Daraus entwickelte sich seine Hypothese, daß sich Farbstoffe oder andere Chemikalien wegen ihres spezifischen Angriffspunktes an Erregern auch für eine gezielte Chemotherapie verwenden ließen (Ehrlich - Hata 606).

EHRLICH unterschied 2 Typen von Mastzellen:

1. Gewebsmastzellen (meist nur Mastzellen genannt), die vom Bindegewebe abstammen und dort vorkommen.

2. Blutmastzellen, basophile- oder Mast-Leukozyten (als Gegenpol zu den eosinophilen Leukozyten), die im Knochenmark gebildet werden und im

peripheren Blut zu finden sind.

60 Jahre lang war die Forschung fast ausschließlich morphologisch ausgerichtet. Dabei wurden EHRLICHs Ansichten weitgehend bestätigt. So konnte beispielsweise SCHAUER erst kürzlich die Abschnürung von Mastzellen aus dem Kapillarmesenchym bei lokalisierten Mastzelltumoren an Mäusen beobachten.

2. 1935 - 1952:

Eine entscheidende Förderung erhielt die 2. Epoche durch die physiologische Chemie, als LISON (1935) eine Parallelität zwischen dem Esterschwefelgehalt und der Menge der Mastzellen in den verschiedenen Organen fand und als es JORPES et al. im Jahre 1937 gelang, die eigenartige metachromatische Granularsubstanz als Heparin zu identifizieren. Heparin, das als Mucoitinschwefelsäure definiert werden konnte, wurde schon von Mc. LEAN im Jahre 1916 aus Hundeleber erstmals gewonnen (s. b. H. FISCHER, 1962), ein Organ, das - wie sich später herausstellte - sehr reich an Mastzellen ist. Damit lag die Annahme nahe, daß die Mastzellen Bildner und Spender dieses gerinnungshemmenden Stoffes seien.

Nach neuen radiochemischen Untersuchungen (SPOLTER et al. /1963/) erfolgt der Einbau von ^{35}S -Sulfat in Heparinvorläufer niedrigen Molekulargewichts, welche dann zu Heparin polymerisieren sollen.

Die Mastzellen wurden nun als "Heparinozyten" /JORPES (1946); BURKL (1952)/ betrachtet mit vorwiegend blutgerinnungsregulierender Funktion. Zwei Befunde schienen vor allem diese Ansicht zu stützen:

a) Beim anaphylaktischen - wie auch beim Peptonschock des Hundes fand man regelmäßig eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit.

b) Da Mastzellen perivaskulär gehäuft vorkommen, wurde ihre Funktion fast ausschließlich mit dem Gefäßsystem in Beziehung gebracht.

3. 1953 bis heute:

Einen starken Aufschwung nahm die Mastzellforschung durch RILEY, der im Jahre 1953 erstmals das pharmakologisch hochwirksame Histamin in den Mastzellen nachweisen konnte. In fast allen untersuchten Geweben fand er eine ausgesprochene Korrelation zwischen der gefundenen Mastzellzahl und der extrahierten Histaminmenge. Mit Hilfe des Histaminliberators "compound 48/80" (Kondensationsprodukt aus Formaldehyd und p-Methoxy-phenyl-äthylmethylamin) gelang ihm der Nachweis, daß Histamin aus den Granula freigesetzt werden kann. Eine vielfache Bestätigung seiner Befunde durch andere Forscher läßt heute keinen Zweifel mehr darüber bestehen, daß die Mastzellen die Hauptquelle für das Histamin darstellen /Lit.-Übersicht bei SZWEDA (1962)/. SCHAUER und WERLE (1959)

konnten Histamin in den Granula mit Reineckesalzlösungen (=Tetra-rhodanato-diamminchromsaures Ammonium) ausfällen und dadurch erstmals histologisch sichtbar machen, was durch gebräuchliche Farbstoffe nicht möglich ist. Nach SCHAUER (1964) führte RILEY's Entdeckung zu einer völlig neuen Konzeption über den Histaminstoffwechsel /s. auch SCHAYER (1959) /. So war die alte Ansicht, daß jede Zelle mehr oder weniger Histamin enthält und dieses bei Zelluntergang daraus freigesetzt wird, erheblich revisionsbedürftig geworden. Die Frage der Histaminbildung durch Decarboxylierung von Histidin, das aus Proteinen nekrotischer Zellen durch die Einwirkung von Proteinasen und Peptidasen frei werden kann, wird durch diese Befunde nicht beeinträchtigt. Sie gewinnt Bedeutung bei den biochemischen Vorgängen der akuten Entzündung.

Wie schon beim Heparin galt es auch beim Histamin zu entscheiden, ob dieses biogene Amin von den Mastzellen nur gespeichert oder synthetisiert werden kann. Neue enzymatische Untersuchungen, die vor allem an Mäusemastocyten (P 815), aber auch an endokrin aktiven Tumoren des Menschen durchgeführt wurden, ergaben hohe Aktivitäten einer spezifischen Histidindecarboxylase. Dies macht eine Produktion durch die Mastzellen selbst wahrscheinlich / Schauer (1964); FRANZEN (1962) /.

BENDITT und WONG wiesen im Jahre 1955 neben Histamin auch Serotonin (=5-Hydroxy-Tryptamin) an Rattenmastzellen nach.

Beim Menschen erscheint dagegen eine Synthese dieses Amins sehr unwahrscheinlich / ULTMANN (1964) /.

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen der letzten Zeit weist darauf hin, daß die Mastzellen außer in der normalen Physiologie des Menschen auch im Krankheitsgeschehen eine wichtige Rolle spielen / u. a. MUTTER et al. (1963); ULTMANN et al. (1964); HOLZMANN (1964); SZWEDA et al. (1962); FERNEX (1962); ASBOEHANSEN (1960); JANOWER (1962); GONNELLA et al. (1964); STUTZMANN et al. (1960); FISCHER (1962); DEMIS et al. (1963); MARSHALL et al. (1957); FRANZEN (1962); KRESBACH et al. (1965); KUNZ (1963); STURM, A. und STÜTTGEN, G. (1962) /.

Krankheiten, die sich durch eine starke Vermehrung von Mastzellen auszeichnen, machen uns die Bedeutung und die Problematik der wichtigsten Funktionen dieser schon von QUENSEL (1933) vermuteten "endokrinen Drüse" besonders deutlich.

Als Beispiel dient uns eine beim Menschen vorkommende Mastzellerkrankung, die Urticaria pigmentosa:

Über 60 Jahre lang betrachtete man dieses eigenartige Krankheitsbild, dem eine Proliferation von Mastzellen zugrunde liegt, als reine Hauterkrankung, bis TOURAINE (1933) et al. Generalisationsformen entdeckten / KRESBACH

u. NEUHOLD (1965) /, Die erste exakte Einteilung wurde erst 1961 durch LENNERT vorgenommen, der bei allen diffusen Formen dieser Erkrankung prinzipiell die häufigeren reaktiven und an sich gutartigen (Mastocyosen) von den primär und potentiell bösartigen Mastzellproliferationen (Mastzellretikulosen) abtrennte.

Nach FERNEX (1962) hängen die klinischen Erscheinungen generalisierter Fälle von 3 Faktoren ab, die gleichzeitig die Hauptfaktoren der Mastzelle darstellen sollen:

- a) von der Proliferation der Mastzellen,
- b) von der Hyperhistaminämie und
- c) von der Hyperheparinämie.

ad a) Fibrosierende Prozesse, die bei euto-visceralem Befall in allen mit Mastzellen infiltrierten Organen beobachtet wurden - besonders in Haut, Leber, Milz, Lunge, Lymphknoten und Knochenmark - sind, wie LENNERT zeigen konnte, direkt Folge örtlicher Mastzellwucherungen. Offenbar sind es Hyaluronsäure und heparinartige Substanzen, die diese Umbauvorgänge auslösen (ASBOE - HANSEN /1960/).

ad b) Mechanische Irritationen der Hautretikuloendothelien lösen durch Freisetzung von Histamin urticarielle Reaktionserscheinungen aus, die ein wichtiges diagnostisches Zeichen darstellen.

RILEY und FRANZEN (1960; 1962) konnten in Knochen von Urticaria pigmentosa einen Histamingehalt feststellen, der den Normalwert 200 - 400fach übersteigt. (U. TMANN et al. (1964) einen 5-fach erhöhten Histaminspiegel im Blut, DEMIS et al. (1963) eine vermehrte Ausscheidung im Urin.

Anfallsweise auftretende massive Histaminüberschwemmung in die Blutbahn, deren Ursache ebenfalls in einer akuten Degranulierung der Mastzelle zu suchen ist (RILEY /1969/), lösen schwere Störungen des Allgemeinzustandes aus, wie Erregheitszustände mit Tachycardien und Schweißausbrüchen, Kopfschmerz- und Schwindelanfälle, Asthmaanfällen, Bauchkrämpfe, Erbrechen, plotzliche Diarrhöen, bedrohlicher Blutdruckabfall, gelegentlich auch cardio-vasculäres Versagen mit seltenem tödlichem Ausgang im Histaminschock (MÜTTER et al. (1963); FERNEX (1962); KRFS-BACH und NEUHOLD (1965) /.

Die aufgezeigte klinische Symptomatik veranschaulicht das außerordentlich breite Wirkungsspektrum dieses hochaktiven Gewebshormons, das vor allem die glatte Muskulatur beeinflusst - und zwar von Gefäßen, Darm und Bronchien -, des weiteren den Blutdruck, das Schlag- und Minutenvolumen, die Herzfrequenz, die Inotropie, die Zell- und Kapillarpermeabilität, den Gas-

austausch und Stoffwechsel sowie die Sekretion exkretorischer Drüsen /FRANZEN (1962) /. Die akuten Histaminreaktionen wurden nach Kalte-
reizen, Röntgenbestrahlung, Infektionen, Verletzungen, Alkoholgenuß
und nach Alkaloidzufuhr beobachtet /GONNELLA et al. (1960); ULTMANN
et al. (1964); MUTTER et al. (1963); SZWEDA et al. (1962) /.

ad c) Nach der schon erwähnten Gerinnungsstörung beim Hund im anaphylakti-
schen Schock wird man leicht geneigt sein, die bei generalisierten
Urticaria-pigmentosa-Formen relativ häufig auftretende Blutungsneigung
als Zeichen einer gesteigerten humoralen Heparinaktivität zu werten
/PERNEZ (1962) /. Normale Blutungs- und Gerinnungszeiten sprechen aber
stark gegen diese Ansicht. Die hamorrhagische Diathese muß vielmehr als
Folge eines Thrombozyten- und Prothrombinmangels angesehen werden,
der in den Fibrosierungsprozessen von Knochenmark und Leber seine Ursache
hat (STUTZMANN et al. / 1960 /). Das Fehlen von zirkulierendem Heparin
nach Degranulation läßt vermuten, daß Heparin im Gewebe gebunden
wird (nach HIGGINBOTHAM et al. (1957) durch phagozytierende Fibro-
blasten) und deshalb nicht ins Blut gelangen kann /WEGELIUS und ASBOE-
HANSEN (1956) /. Die Wirkungsmöglichkeit wäre damit auf das Bindegewe-
be, den Ort des Heparinvorkommens, beschränkt (RILEY / 1957 /).
MISSMAHL und STROHMAIER (1964) konnten eine Anlagerung von Heparin
an kollagene Fasern nach Hyaluronidasebehandlung nachweisen.

Somit stellt sich die wichtige Frage erneut, ob die Mastzellen des Menschen eine
größere Beziehung zum Gewebe oder zum Blutgefäßsystem haben. Immer mehr
Arbeiten deuten auf eine lokale Gewebefunktion hin /RILEY (1959); ASBOE-
HANSEN (1957); LENNERT (1961) /. Bei allen chronisch entzündlichen Erkrankun-
gen wurde - besonders im Stadium der Fibrillogenese - eine örtliche Zunahme
beschrieben.

ASBOE-HANSEN (1957; 1960) sieht in der Mastzelle eine wichtige Quelle für
Mucopolysaccharide vom Typ der Hyaluronsäure und schreibt der Mastzelle da-
mit eine wichtige Rolle bei der Bildung von Bindegewebsgrundsubstanz zu. RILEY
(1959) konnte auch zeigen, daß die Verhältnisse, wie sie beim anaphylaktischen
Schock des Hundes mit seiner Gerinnungshemmung vorliegen, nicht die Regel,
sondern die bisher einzige Ausnahme darstellen (z.B. hoher Mastzellgehalt des
Leberparenchyms).

Zwischen den einzelnen Tierarten bestehen morphologisch und funktionell
große Unterschiede. Häufig lassen sich sogar beträchtliche Differenzen zwischen
den einzelnen Organen desselben Lebewesens feststellen /GRAUMANN et al.
(1964); SPICER (1963); RILEY (1959) /. Analogieschlüsse sind deshalb selbst bei

nah verwandten Tierarten meist unzulässig, während Übertragungen solcher Befunde auf die Verhältnisse des Menschen schon zu wiederholten Fehlschlüssen geführt haben.

Es scheint deshalb notwendig, durch systematische Untersuchungen genauere Aufschlüsse über das Verhalten der Mastzellen in den einzelnen Organen des Menschen zu erhalten, was bisher nur in unzureichendem Maße geschehen ist.

Unseres Wissens liegen bisher keine Mastzellbefunde von der Rectumschleimhaut des Menschen vor, von einem Gewebe, das, wie ein Selbstversuch mir zeigte, durch eine schmerzlose Biopsie leicht gewonnen werden kann.

In der hier durchgeführten Arbeit sollten lichtmikroskopische Untersuchungen Aufschluß geben über:

1. Vorkommen von Mastzellen im Enddarm
2. Häufigkeit, Form und Größe
3. Verteilung auf die einzelnen Gewebsschichten
4. Eigenschaften der Granula.

In erster Linie wurde der Versuch unternommen, mit Hilfe des Polarisationsmikroskops genauere Einblicke in die Feinstruktur der einzelnen Zellbestandteile zu bekommen. Daneben sollte ein polarisationsoptischer Vergleich von Gewebsmastzellen und basophilen Granulozyten einen Beitrag zu der noch offenen Frage leisten, inwieweit diese beiden Zellarten Gemeinsamkeiten in ihrer Struktur aufweisen.

MATERIAL UND METHODIK

MATERIAL

In den Versuchsreihen wurde vorwiegend frisch entnommenes Biopsiematerial aus dem Rectum des Menschen verwendet. Zu Vorversuchen diente neben Autopsiematerial aus Rectum und Magen auch Leberkapsel und Magenschleimhaut vom Schwein.

Die Gewebeproben wurden von Patienten und einigen gesunden Probanden mit einer Biopsiezange in einer Höhe von 10 - 20 cm entnommen.

HERSTELLUNG DER PRÄPARATE

Einen Teil des Untersuchungsmaterials fixierte ich in 4 %iger Formalinlösung, der andere wurde bis zur weiteren Verarbeitung in eine feuchte Kammer gebracht.

Mit Hilfe des Gefriermikrotoms stellte ich 10 μ dicke Schnitte her. Während gut durchfixiertes Material sich ohne Mühe schneiden ließ, bereitete unfixiertes Gewebe wegen seiner leichten Verletzlichkeit, seiner starken Klebrigkeit und seiner häufig irreversiblen Rollenbildung anfangs beträchtliche Schwierigkeiten. Eine kleine Variation der Schneidetechnik verbesserte die Qualität der Schnitte weitgehend: Wenn man die Schnitte in einen Flüssigkeitstropfen fallen läßt, den man zuvor auf das Messer aufrägt, entrollen sie sich darin gut und lassen sich auch leicht davon entfernen.

Die wichtigsten weiteren Versuchsschritte zeigt Abbildung 1 in einer schematischen Übersicht.

Bei fixierten Schnitten wurde neben dem üblichen destillierten Wasser auch 50 %iger Äthylalkohol (vor der Färbung) verwandt, um die Granula vor einer möglichen Wasserlöslichkeit zu schützen. Zur Anfärbung der Mastzellen benutzte ich den klassischen basischen Farbstoff Toluidinblau in einer Konzentration von 0,5 % mit einer Färbezeit von 15 - 20 Minuten nach ROMEIS.

Dies erwies sich aber nur für fixiertes Gewebe günstig, während unfixierte Schnitte stark überfärbt wurden. Hier genügte schon eine Zeit von 10 - 30 Sekunden.

Zur Entwässerung diente neben der üblichen aufsteigenden Alkoholreihe auch Terpeneol.

Mit Xylol und anschließend Eindecken mit Caedax wurden die Präparate haltbar gemacht.

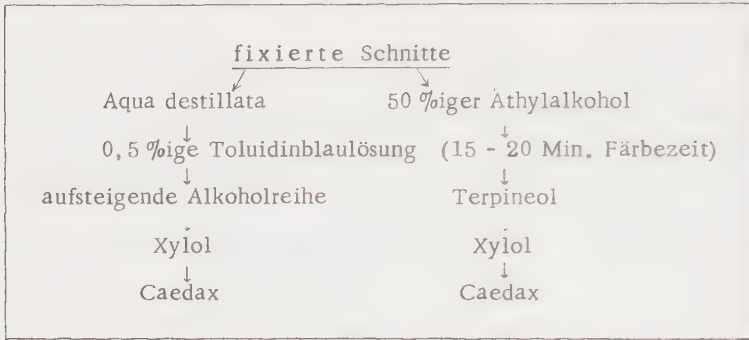


Abb. 1a: Übersicht der bei fixiertem Gewebe angewandten Versuchsmethodik

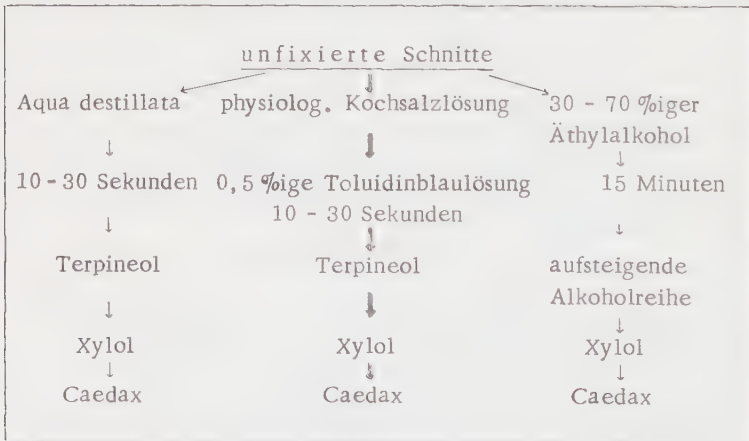


Abb. 1b: Schematische Zusammenfassung des methodischen Vorgehens bei unfixierten Schnitten

I. LICHTOPTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Unter Verwendung eines Gitterokulars nach Sandkühler wurden die formfixierten Dauerpräparate (s. Abb. 1a) nach folgenden Kriterien beurteilt:

1. Vorkommen von Gewebsmastzellen und ihre Verteilung auf die einzelnen Gewebsschichten
2. Dichte der Mastzellen
3. Form und Größe der Mastzellen
4. Dichte der zytoplasmatischen Granula.

II. POLARISATIONSOPTISCHE UNTERSUCHUNGEN

A. Prüfung der Gewebsmastzellen auf doppelbrechende Strukturen

Betrachten der Schnitte im Polarisationsmikroskop und Untersuchung auf folgende Eigenschaften der Doppelbrechung:

1. Vorkommen von doppelbrechenden Strukturen und Stärke der Doppelbrechung
2. Zahl der doppelbrechenden Granula
3. Vorkommen von Polarisationskreuzen
4. Polarisationsfarbe.

B. Versuche an doppelbrechenden basophilen Granulozyten den sog. Ehrlich'schen Blutmastzellen

Um zu erfahren, ob Blut- und Gewebsmastzellen sich in bezug auf Doppelbrechung, Formbeständigkeit und Wasserlöslichkeit ihrer Granula gleich oder ähnlich verhalten, wurden Blutausrichthe nach derselben Methode wie die frischen unfixierten Gewebsschnitte behandelt.

Damit auch kleinste Veränderungen erfaßt werden konnten, markierte ich die basophilen Granulozyten mit einem Diamantstift. So ließen sich die

Zellen während des Versuchsvorganges gut beobachten. Abb. 2 zeigt die einzelnen Versuchsschritte:

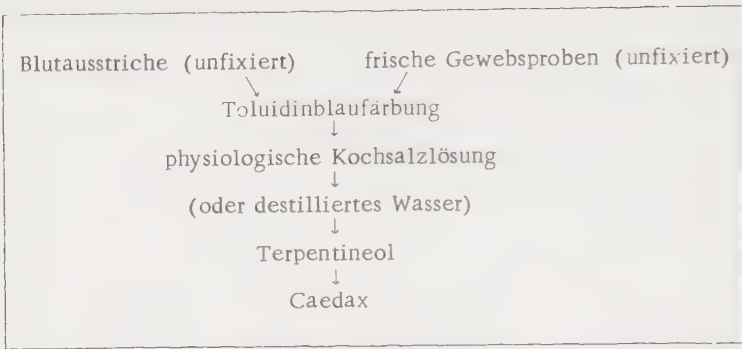


Abb. 2: Übersicht der zum Vergleich von Blut- und Gewebsmastzellen angewandten Versuchsanordnung

Nach Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung bzw. destilliertem Wasser auf die mit Toluidinblau gefärbten Ausstriche, wurden diese für 24 Stunden in Terpineol gebracht und (nach kurzem Durchziehen durch Xylol in Caedax eingedeckt.

ERGEBNISSE

I. LICHTMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

ALLGEMEINES

Mit Toluidinblau angefärbte Mastzellen lassen sich an den gleichmäßig im Zytoplasma verteilten Granula mit ihrem rotvioletten metachromatischen Farbton trotz ihrer Polymorphie unschwer erkennen.

In der normal aufgebauten Schleimhaut färbte sich mit Toluidinblau außer den Mastzellgranula nur noch der Schleim in den Krypten der Mucosa metachromatisch, während die Kerne von Fibrozyten und Muskelzellen eine orthochromatisch blaue Farbe annahmen. Mit Perjodsäure, Alcianblau und Astrablau behandelte Schnitte zeigten dagegen ungünstigere Ergebnisse.

1. Vorkommen von Gewebsmastzellen im Rectum des Menschen und ihre Verteilung auf die einzelnen Gewebsschichten

Das Biopsiematerial umfaßte die gesamte Schicht der Mucosa und einen Großteil der Submucosa.

Mucosa: In der Lamina propria fanden sich nur sehr wenig Mastzellen zwischen den Krypten der Schleimhaut. Dagegen überraschte der große Mastzellreichtum in den übrigen Teilen dieser lockeren Bindegewebsschicht. Sie lagen besonders parallel zum Epithel und zur Muscularis mucosae.

Submucosa: In der gesamten Submucosa war das häufige Vorkommen von Mastzellen auffallend, besonders in der obersten Schicht und in der Nähe von Arterien, Venolen und des lymphoretikulären Gewebes.

2. Dichte der Mastzellen in der Submucosa

Um ein vergleichbares Maß für die Mastzelldichte in den einzelnen

Rectumbiopsien zu erhalten, wurde die Zellzahl/mm³ bestimmt. Hierzu wurde ein Gitterokular verwendet, das ich mit einem Okularmikrometer eichte. Das auszuzählende innere Gitterquadrat entsprach dabei einer Fläche von 1/9 mm² für das verwandte Objektiv 1/25 bzw. 1/40 mm² bei unserem Objektiv 1/54. Bei 10 μ dicken Schnitten ergibt sich dann bei Verwendung des Multiplikationsfaktors 900 bzw. 4 000 die gewünschte Mastzellzahl/mm³.

Das Untersuchungsgut umfaßte 81 Rectumbiopsien. Der größte Teil hiervon stammte von Patienten mit Verdacht auf Amyloidose. Daneben wurden Schleimhautproben von 4 Patienten mit Hyperlipämie und von 3 gesunden Probanden untersucht. Die altersmäßige Spanne reichte von 17 - 70 Jahren.

Die einzelnen Werte wurden unter Berücksichtigung der ausgezählten Fläche in Abb. 3 dargestellt.

Bei Betrachtung der Ergebnisse fallen 2 Gruppen auf, die wir gesondert betrachten wollen:

- a) Bei der ersten Gruppe mit 33 Präparaten, die in Abb. 3 durch Punkte gekennzeichnet sind, konnte eine Mindestfläche von 2/9 mm² ($\hat{=}$ 2 Quadraten 1/25 Obj.) ausgezählt werden.

In 30 Fällen lagen dabei die Mastzellwerte zwischen 12.000/mm³ und 25.000/mm³ mit einem arithmetischen Mittel $\bar{x}$ von 18.000/mm³.

Die Streubreite von $\pm 33\%$ um $\bar{x}$ erscheint bei Berücksichtigung der Vielfältigkeit des untersuchten Krankengutes relativ gering.

Die 3 gesunden Versuchspersonen (durch Ringe markiert) liegen mit 15.000/mm³, 21.000/mm³, und 22.500/mm³ nahe am Mittelwert.

3 Extremwerte mit 29.000/mm³, 11.000/mm³ und 6.500/mm³ fanden sich bei Patienten mit Hyperlipämie (Δ), Paraproteinämie bzw. Rectumcarzinom.

- b) Die andere Gruppe umfaßte 48 Präparate (durch Kreuze gekennzeichnet), bei denen nur die oberste Schicht der Submucosa zur Verfügung stand (d.h. < 2/9 mm²).

Die Auszählung ergab sehr hohe Mastzellwerte: In 17 Fällen eine Dichte von 19.000/mm³ - 30.000/mm³, in 31 Fällen Werte von 30.000/mm³ - 56.000/mm³, bei 1 Hyperlipämie (Δ) sogar 80.000/mm³.

Bei den hohen Werten dieser Gruppe muß berücksichtigt werden, daß die Mastzellen in der obersten Schicht gehäuft vorkommen.

3. Form und Größe der Mastzellen

α) Form:

Die Form der Mastzellen und damit auch ihre Größe blieben in den fixierten Präparaten gut erhalten. In den lockeren Bindegewebsschichten der Mucosa und Submucosa wurde vorwiegend eine rund-ovale Form der Mastzellen beobachtet. Dagegen trat der spindelförmige Zelltyp, der besonders in der Haut des Menschen anzutreffen ist, zahlenmäßig zurück. Der runde, zentralgelegene, orthochromatische Kern kommt sowohl beim runden wie auch beim ovalen Typ vor, ist aber gewöhnlich gar nicht zu sehen, da er von Granula überlagert wird. Die spindelförmigen Mastzellen wiesen dagegen einen ovalen Kern auf.

In 30 Präparaten entfielen 78 % der Mastzellen auf die runde und ovale, 22 % auf die spindelförmige Zellart. Die wenigen amöboid gelappten Mastzellen wurden dabei nicht berücksichtigt. Der runde und ovale Typ wurde in eine Gruppe zusammengefaßt, da eine einwandfreie Trennung nicht möglich war: Die Gleichartigkeit der Lage und Form des Zellkerns gestatten auch bei bekannter Schnittrichtung keine sichere Zuordnung. Nur die spindelförmigen Mastzellen, die zwischen die Muskelzellen der Gefäßwand und der Muscularis mucosae eingestreut sind, lassen eine gerichtete Lage erkennen. In 5 Flachschnitten dieser Schicht entfielen nur 28 % auf die rundovale, jedoch 72 % d.h. fast 3/4 der Mastzellen auf die spindelförmige Gruppe.

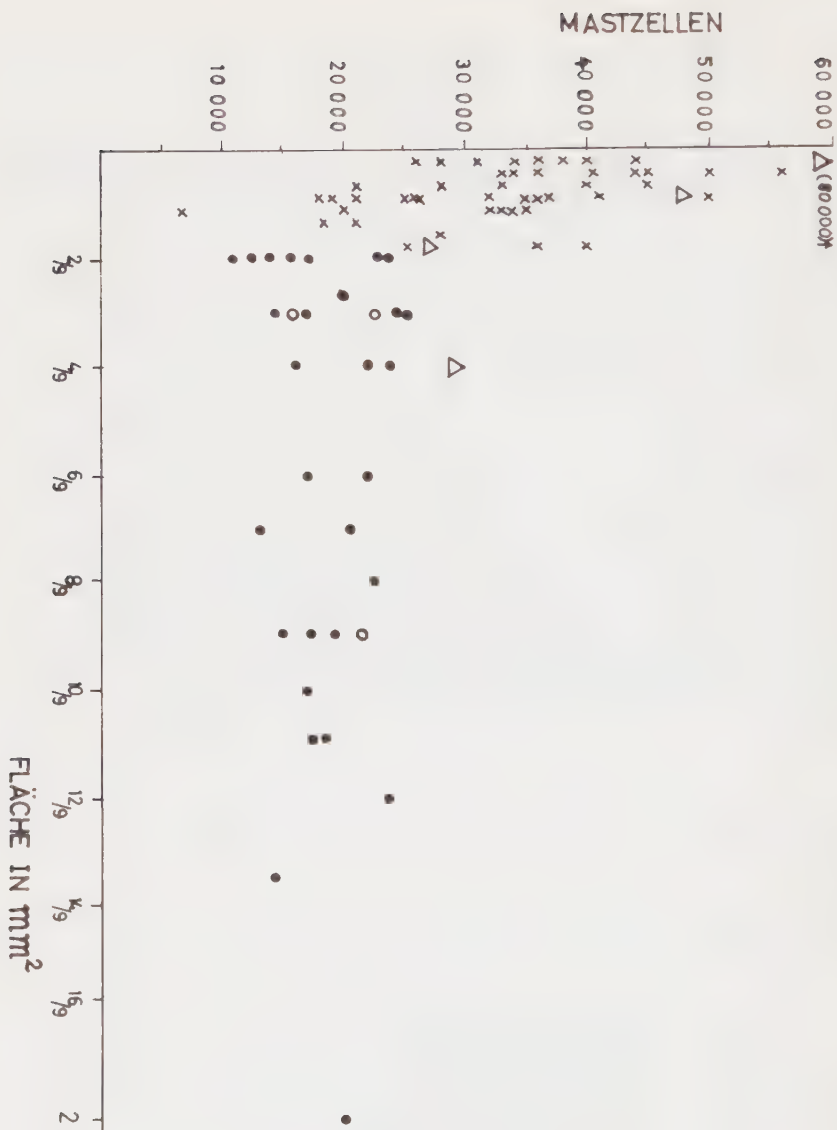


Abb. 3: Verteilung der Dichte von Mastzellen in der Submucosa-schicht aus 81 Rectumbiopsien. Die Ordinate gibt die Zahl der Mastzellen /mm² an, die Abszisse die Fläche/mm². Die Darstellung lässt eine deutliche Abhängigkeit der Mastzellendichte von der ausgezählten Fläche für die mit x bezeichneten Werte (< 2/9 mm²) erkennen.

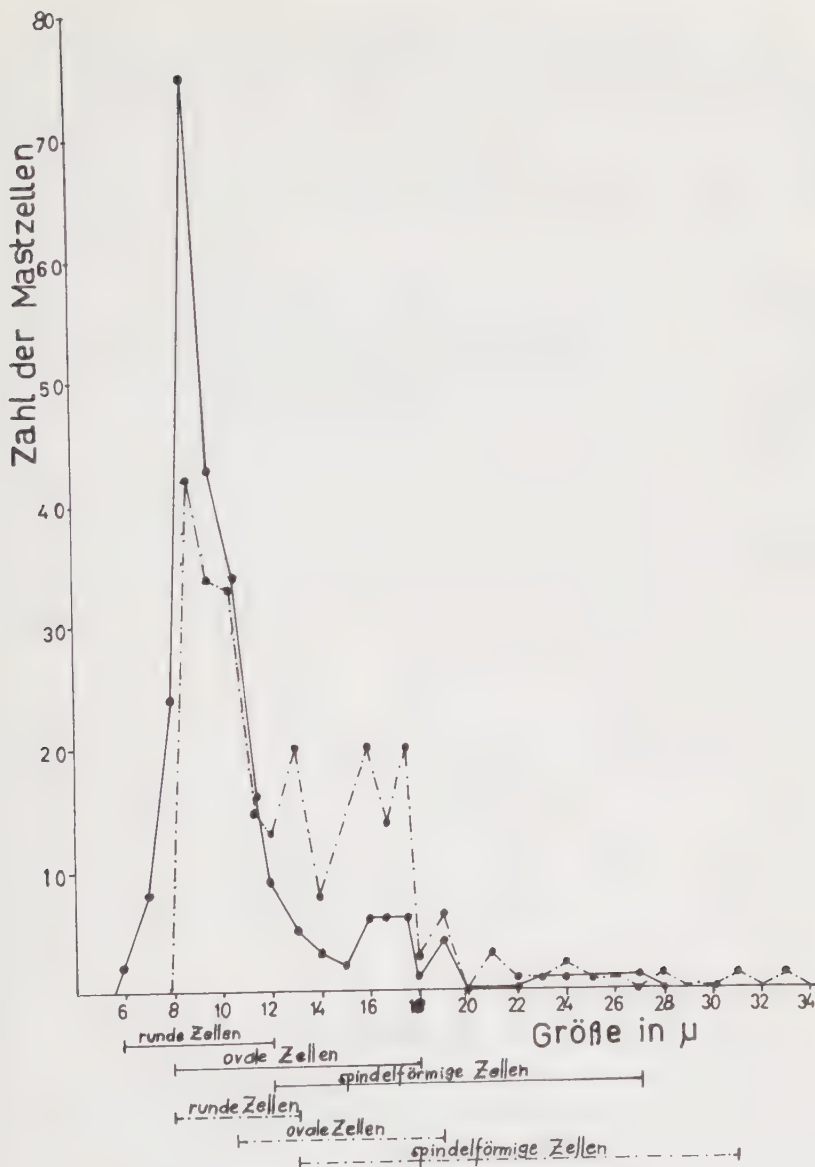


Abb. 4: Verteilung der Grössen von je 250 Mastzellen in Mucosa und Submucosa des Rectums. — $\bullet$ Mastzellgrössen der Mucosa, - . - $\bullet$ Mastzellgrössen der Submucosa. Die Abszisse gibt die Grösse in μ , die Ordinate die Anzahl der Mastzellen an.

β) Größe:

Bei den Dichtebestimmungen fiel auf, daß die Mastzellen in der Submucosa im Durchschnitt etwas größer sind, als in der Lamina propria. Mit Hilfe eines Gitterokulars wurde bei starker Vergrößerung (Obj. 1/95) der größte Durchmesser von je 250 fixierten Mastzellen in der Submucosa und in der Tunica propria der Mucosa in 12 verschiedenen Präparaten bestimmt. Die Messgenauigkeit betrug ungefähr $1/2 \mu$.

Die Ergebnisse sind in Abb. 4 dargestellt. Die ausgezogene Kurve stellt die Verteilung der Größen in der Mucosa, die gestrichelte Kurve die der Submucosa dar. Die beiden Kurven sind deutlich gegeneinander verschoben. Da die Maxima der einzelnen Zellformen nicht zusammenfallen, ist eine reine biometrische Verteilungskurve nicht zu erwarten. Die Streubreiten und die Maxima der verschiedenen Zellformen lassen sich aus Abb. 5 entnehmen.

Mastzelle	Mucosa		Submucosa	
	Variationsbreite in μ	Maxima in μ	Variationsbreite in μ	Maxima in μ
rund	6 - 12	8,75	8 - 13	8,75
oval	8 - 18	10,5	10,5 - 19	(13-) 16
spindel-förmig	12 - 27	(17,5)	13 - 33	(17,5)

Abb. 5: Größe der 3 Mastzellformen, ihre Schwankungen und ihre häufigsten Werte.

4. Dichte der interplasmatischen Granula

Bei starker Vergrößerung zeigte sich eine unterschiedliche Dichte der Granula im Zytoplasma. Um die wichtigsten Granulastadien zu erfassen, wurde in folgende Dichtegrade eingeteilt:

sehr dicht — dicht — mittel — locker — kernlose Granulahaufen.

Unter sehr dicht verstehen wir eine so enge Zusammenlagerung der Granula, daß die einzelnen Partikel auch bei starker Vergrößerung nicht zu trennen sind.

Dicht, mittel, locker sind die häufigsten Erscheinungsformen der Granula.

Unter locker verstehen wir ein Stadium, bei dem die Körnchen den Zellkern nicht mehr überlagern.

Kernlose Granulahaufen bezeichnen eine Degenerationsform, bei der die Mastzellen infolge der Zerstörung der Kernmembran 3 - 4fache Größe erreichen.

17 Fälle dienten zur Untersuchung der Mastzellen auf ihre Granula.

Abb. 6 gibt die Werte der einzelnen Präparate in % an, die Streubreite und das arithmetische Mittel.

5. Ablagerungen von pigmentartigen Partikeln

In 8 Präparaten - d.h. 10 % der gesamten Fälle - fielen pigmentierte Körnchen auf, die mit Toluidinblau eine grüne bis schwarzgrüne Farbe ergaben. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion zeigte eine rote, Alcianblau eine grünblaue Anfärbung. In polarisiertem Licht fand sich keine Doppelbrechung. Die Partikel bildeten diffuse Wolken oder grobstrukturierte Schollen, die in der Mehrzahl gut abgegrenzt waren. Sie lagen vorwiegend intrazellulär in der Lamina propria, unter dem Epithel und zwischen den Krypten, kamen aber auch in der Submucosa vor.

sehr dicht	dicht	mittel	locker	kernlose Granula- haufen
---	25 %	60 %	15 %	---
---	5 %	48 %	37 %	10 %
8 %	4 %	48 %	24 %	16 %
---	11 %	50 %	39 %	---
---	8 %	64 %	28 %	---
---	16 %	68 %	12 %	4 %
4 %	4 %	52 %	12 %	28 %
---	7 %	68 %	20 %	5 %
---	17 %	73 %	10 %	---
---	13 %	80 %	7 %	---
---	2 %	92 %	6 %	---
---	---	90 %	10 %	---
---	16 %	80 %	4 %	---
---	12,5 %	75 %	12,5 %	---
---	12 %	80 %	8 %	---
---	20 %	73 %	7 %	---
---	5 %	80 %	15 %	---
Streubreite: 0 - 8 %	Streubreite: 0 - 25 %	Streubreite: 48 - 92 %	Streubreite: 4 - 39 %	Streubreite: 0 - 28 %
Mittelwert: 0,7 %	Mittelwert: 10,4 %	Mittelwert: 69,5 %	Mittelwert: 15,7 %	Mittelwert: 3,7 %

Abb. 6: Dichte der Granula von Gewebsmastzellen aus 17 formolfixierten Rectumbiopsiepräparaten

II. POLARISATIONSOPTISCHE UNTERSUCHUNGEN AN MASTZELLEN

A. Prüfung der Gewebsmastzellen auf doppelbrechende Strukturen

1. Frische, fixierte Rectumschleimhaut

In formalinfixierten Mastzellen konnten bei Anfärbung mit Toluidinblau keine doppelbrechenden Strukturen erkannt werden. Das Ergebnis blieb auch nach Variation vieler Versuchsbedingungen negativ:

- a. Nachdem mit Autopsiematerial polarisationsoptisch nichts zu erreichen war, wurden rasch fixierter Magen und Leberkapsel vom Schwein verwendet.
- b. Um die vielumstrittene Wasserlöslichkeit der Granula zu vermeiden, wurden die Gefrierschnitte sofort in 50 %igen Alkohol statt in destilliertes Wasser gebracht.
- c. Auf Kosten der Haltbarkeit wurde auf Xylol und Caedax verzichtet.
- d. Anstelle der aufsteigenden Alkoholreihe wurde mit Terpeneol entwässert.
- e. Auch die Variation der Färbezeit führte zu keinem Erfolg.

2. Unfixiertes Material

Wenn mit dem Farbstoff Toluidinblau bei Gewebsmastzellen überhaupt eine Doppelbrechung wie bei den namensverwandten Blutmastzellen (=basophile Granulozyten) zu erzielen ist, so wurde der Erfolg allem Anschein nach durch folgende 4 Versuchsbedingungen in Frage gestellt:

1. Wird die Struktur der Gewebsmastzellen durch Fixation verändert?
2. Wird das Mastzellgefüge durch Einfrieren mit Kohlensäureschnee geschädigt?
3. Besitzen die Gewebsmastzellen eine ähnlich geringe Resistenz wie die Blutmastzellen, die durch destilliertes Wasser sofort zerstört werden?
4. Bewirkt a) die Alkoholreihe b) Xylol oder Caedax eine Zerstörung der Doppelbrechung?

Wir versuchten eine Ausschaltung dieser Möglichkeiten durch folgende methodische Schritte:

- ad 1. Verwendung von unfixiertem frischem Material (Schweinemagen, Rectum vom Menschen und Schwein).
- ad 2. Herstellung eines Zupfpräparats mit Hilfe einer Rasierklinge.
- ad 3. Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung und Blutserum an Stelle

von destilliertem Wasser.

ad 4. a) Entwässerung mit Terpeneol;

b) Verzicht auf Xylol und Caedax.

In unfixierten Gewebsschnitten ließen sich doppelbrechende Strukturen in den Mastzellen erkennen bei Verneiden von destilliertem Wasser und der aufsteigenden Alkoholreihe. Das Anfertigen der technisch ungünstigen Zupfpräparate war also nicht erforderlich. Dagegegen erwies sich eine Verkürzung der Farbezeit auf 10 - 30 sec. als notwendig, um eine starke Überfärbung zu verhindern. (Übersicht in Abb. 1b).

Es zeigte sich, daß die doppelbrechenden Elemente zumeist die Form runder, etwa $1\text{ }\mu$ großer Partikel haben, die sich über den ganzen Zelleib gleichmäßig verteilen, locker angeordnet sind und fast durchweg den Kern freilassen. Bei einfacher Zurückverwandlung des Polarisationsmikroskops in ein Lichtmikroskop durch Herausnahme eines Polars erwies sich, daß diese doppelbrechenden Partikel in Zahl, Form und Lage mit den lichtoptischen Granula identisch sind.

Außer diesen Granula fanden sich weder im Zytoplasma noch im Kern doppelbrechende Strukturen.

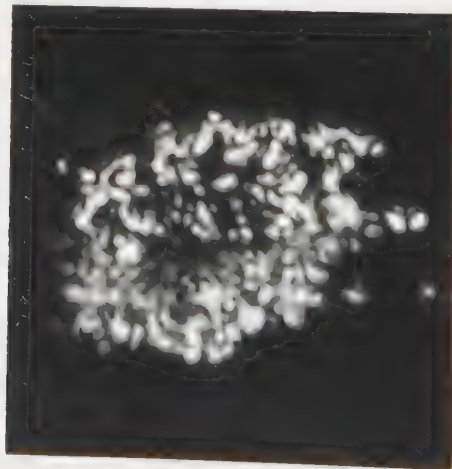


Abb. 7: Doppelbrechende Granula einer unfixierten, mit Toluidinblau gefärbten Gewebsmastzellen aus der Rectumschleimhaut des Menschen.

Abb. 7 (Photographie) zeigt die doppelbrechenden Granula einer Mastzelle im Polarisationsmikroskop.

23 Rectumbiopsien, darunter ein Normalfall, wurden eingehend auf das polarisationsoptische Verhalten der Mastzellen geprüft:

1. Stärke der Doppelbrechung;
2. Zahl der doppelbrechenden Granula;
3. Vorkommen von Polarisationskreuzen;
4. Polarisationsfarbe.

Hierzu diente die Einteilung von Missmahl, die sich bei Untersuchungen von Blutzellen auf Doppelbrechung bewährte:

1. Stärke der Doppelbrechung:
schwach (+); mittel (++); stark (+++);
2. Zahl der doppelbrechenden Granula:
1 - 2; 3 - 10; mehr als 10;
3. Vorkommen von Polarisationskreuzen als geeigneter Vergleichsmaßstab für Größe und Form der Granula.

Die Ergebnisse sind in Abb. 8 zusammengestellt.

Es läßt sich ein recht einheitliches Bild erkennen:

In je 50 - 200/Schnitt untersuchter Mastzellen zeigte sich in fast 100 % eine starke Doppelbrechung,
in 100 % eine Zahl von mehr als 10 doppelbrechender Granula und
in 100% das Vorhandensein von Polarisationskreuzen.

Dagegen war die Polarisationsfarbe in den einzelnen Präparaten sehr uneinheitlich. Sie durchlief von rot, gelb, gelbgrün bis blau fast das ganze Spektrum.

3. Mit destilliertem Wasser angefertigte Schnitte

In Präparaten, die unfixiert mit Aqua destillata behandelt wurden, konnten weder im Lichtmikroskop noch im Polarisationsmikroskop erhaltene Mastzellen erkannt werden. Es ließen sich lediglich doppelbrechende Granula-haufen beobachten, die manchmal einen roten Hof aufwiesen. Sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei um zerstörte Mastzellen.

Bei unfixierten Präparaten, die mit Alkohol entwässert wurden, waren die Mastzellen in der Regel gut erhalten, zeigten aber nur in seltenen Fällen eine kaum wahrnehmbare Doppelbrechung ihrer äußeren Granula.

B. Versuche an basophilen Granulozyten=Blutmastzellen

Die schöne Doppelbrechung der basophilen Granulozyten nach Toluidinblaufärbung (MISSMAHL 1964, 1965) bleibt auch erhalten, wenn die Blutausrichungen genau den gleichen Bedingungen ausgesetzt werden wie unfixierte Gewebsschnitte (s. Abb. 2).

Eine Behandlung der Ausstriche mit Terpeneol, Xylol und Caedax brachte keine Veränderungen, wohl läßt aber Alkohol die Doppelbrechung sofort verschwinden.

Nach Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung blieb die Form der Blut-Mastzellen erhalten, während sich die Stärke der Doppelbrechung je nach der Verdünnung des Farbstoffs abschwächte. Destilliertes Wasser läßt neben den Erythrozyten auch die übrigen Blutzellen so schnell platzen, daß die Granula nicht mehr verfolgt werden konnten.

Doppelbrechung, osmotische Resistenz und Wasserlöslichkeit von Gewebsmastzellen und Blutmastzellen waren bei den aufgezeigten Versuchen somit gleich.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

I. LICHTMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

WAHL DES FARBSTOFFS:

FULLMER (1959) empfiehlt zur Darstellung von Gewebsmastzellen folgende Methoden:

Reaktionen nach HALE oder RINEHART, Färbung mit Aldehyd-Fuchsin (nach GOMORI) oder mit einem der metachromatischen Farbstoffe, zu denen auch das Toluidinblau zählt. Diese histochemischen Färbungen beruhen auf der Darstellung von Mucopolysacchariden, GOMORI (1954) stellte aber Unterschiede im Grad der Färbung fest. In den letzten Jahren wurden noch weitere histologische Farbreaktionen angegeben, von denen die Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS), Astrablau, Alcianblau, Nachtblau und die BRACCO-CURTI-Reaktion erwähnt seien/ GRAUMANN et al. (1964); BLOOM und KELLY (1960); GOMORI (1954); WINKELMANN (1959); GEYER (1962) /.

Neben Astrablau, Alcianblau und der PAS-Reaktion wählten wir Toluidinblau aus der Gruppe der klassischen basischen Anilinfarbstoffen.

DRENNAN (1951) fand bei seinen Untersuchungen am Oesophagus von Mensch und Ratte, daß nur die Minderheit der Mastzellen perjodatreaktiv ist. Im Rectum des Menschen konnten ebenfalls nach Perjodsäurebehandlung große Schwankungen in der Farbintensität beobachtet werden (von tiefrot bis schwachrosa). Dieses unterschiedliche färberische Verhalten der Mastzellen ist nach GRAUMANN et al. (1964) auf die Variabilität im Veresterungsgrad des Heparins zurückzuführen:

Nur die unreifen Granula sind perjodsäureaktiv und lassen eine kräftige Rotfärbung erkennen. Die höher veresterten sauren Mucopolysaccharide der reifen Mastzellen bleiben dagegen bei dieser Reaktion ungefärbt.

Bei Verwendung der Farbstoffe Astrablau und Alcianblau konnten nur ungefähr 80 % der metachromotropen z.B. mit Toluidinblau anfarbbaren Mastzellen in Rektumbiopsien ausgezählt werden. Dichtemessungen können aber nur sinnvoll sein, wenn alle gewünschten Zellen von der Farbreaktion erfaßt werden. Ande-

rerseits ist natürlich eine möglichst große Spezifität erforderlich, um Verwechslungen mit morphologisch ähnlichen Zellen sicher vermeiden zu können. Bei der Perjodsäure-Schiff-Reaktion färbten sich neben unreifen Mastzellen und kollagenen Fasern auch Muskelzellen so stark an, daß eine Trennung des spindelförmigen Zelltyps mit seiner dichten Granulalagerung von Muskelzellen - besonders in der Nähe der Muscularis mucosae und in Gefäßwänden - nicht mehr möglich war.

Färbungen mit Alcianblau und Astrablau waren ebenso ungeeignet, da sie nur einen Teil der Mastzellen erkennen ließen.

Toluidinblau, der für Mastzellenuntersuchungen gebräuchlichste Farbstoff, bietet gegenüber diesen in neuerer Zeit angegebenen histochemischen Methoden neben seiner einfachen Anwendungsweise zwei große Vorteile:

a) Die färberische Erfassung aller Mastzellen,

b) Die Betonung der für die Mastzellen so charakteristischen Granula durch einen rotvioletten metachromatischen Farbton. An ihrer typischen Doppelfärbung (Kern blau, Granula rotviolett) ist die Mastzelle im Rectum leicht zu erkennen, da nur noch der amorphe Schleim in den Krypten gleiche Färbeeigenschaften besitzt.

Die großen, frei im Bindegewebe liegenden Mastzellen zeigten häufig eine geringere Metachromasie als die kleineren der Mucosa. Den gleichen Befund erhoben WEGELIUS und HJELMANN (1955) an den Mastzellen im Bindegewebe des Goldhamsters.

Durch eine genügend lange Färbezeit (bei einer 0,5 %igen Toluidinblaulösung mindestens 15 Minuten) wurden aber auch diese Mastzellgranula deutlich metachromatisch.

Zur Metachromasie der Mastzellgranula:

Das lichtmikroskopische Erkennen der Gewebsmastzelle beruht nach HIBBS et al. (1960) hauptsächlich auf der Metachromasie der Granula. Dieses eigentümliche Verhalten der Mastzellen nach Toluidinblaufärbung wurde erstmals durch die Arbeiten LISONS (1935) geklärt, der eine Abhängigkeit von Esterschwefelsäure fand. Da auch Heparin in vitro Metachromasie aufwies, schlossen HOLMGREN, JORPES und WIELANDER (1937), daß die Mastzellgranula wahrscheinlich Heparin (= saures Mucopolysaccharid vom Typ der Mucoitinschwefelsäure) enthalten und die Stärke der Metachromasie von der Heparinmenge abhängig ist. Lange Zeit herrschte Unklarheit, ob die metachromatische Substanz im Zytoplasma oder in den Granula selbst vorliegt. Während vor allem zentrifugierungsanalytische Befunde für die zytoplasmatische These sprachen, neigt heute die überwiegende Zahl der Forscher - gestützt auf lichtmikroskopische und neue elektronenoptische Versuche - zu der Annahme, daß die Metachromasie auf

die Granula beschränkt ist / KELLY (1956) /.

Dafür spricht auch die Beobachtung RILEYS, der bei Mastzellfärbungen unter dem Mikroskop feststellen konnte, daß Toluidinblau sich zuerst in den Granula einlagert, wodurch diese metachromatisch werden. Zerstreute, extrazelluläre Granula, die wahrscheinlich aus beschädigten Mastzellen stammen (in unserer Einteilung als "kernlose Granulahaufen" bezeichnet), zeigten in unseren fixierten Präparaten noch metachromatisches Verhalten. WEGELIUS et al. (1956) stellten am Hamster fest, daß selbst phagozytierte Granula noch einige Zeit ihre Metachromasie behalten.

Lediglich in unfixierten Schnitten ließen sich diffuse, metachromatische Hofe erkennen, in denen manchmal noch einzelne Granula lagen. LEHNER (1924) beschrieb schon dieses Phänomen, das er als Zeichen eines aktiven Sekretionsvorganges deutete. Auch RILEY beobachtete perizelluläre metachromatische Ringe.

Die Angaben über die Ausstoßung metachromatischer Körnchen seitens der Mastzelle in das Bindegewebe müssen nach BARGMANN (1956) und nach GRAUMANN et al. (1964) jedoch mit großer Vorsicht aufgenommen werden, da sie möglicherweise auf Artefakten der Mikromethodik (Beschädigung des Zelleibs beruhen). Da ich diese diffuse Erscheinungsform der Metachromasie nur an unfixierten, mit destilliertem Wasser behandelten Schnitten feststellen konnte, vermute ich als Entstehungsursache eine rein osmotische Reaktion der empfindlichen Granula.

BESPRECHUNG DER EINZELNEN ERGEBNISSE

1. Vorkommen von Gewebsmastzellen im Magen-Darmtrakt bei Mensch und Tier

Schon bei niederen multizellulären Organismen wie den Schwämmen und einfachen Coelenteraten wurden granuliert basophile Zellen beschrieben, die an Mastzellen erinnern.

Bei manchen Arten sollen sie in die freie Bauchhöhle gelangen können. Auch bei Anuren und Urodelen ist eine Wanderfähigkeit der Mastzellen angegeben worden. CAMBEL et al. (1952) konnten bei Albinoratten die Abgabe von metachromatischer Substanz aus Mastzellen, welche die Magenwand lumenwärts durchwandert hatten, beobachten. Nach SANSONOW (1909) soll die amöboide Beweglichkeit der Mastzellen auch für Säugetiere gelten.

Da Mastzellen bei Tieren auftreten, die noch kein Blutgefäßsystem besitzen, kann ihre Funktion - zumindest bei einfachen Klassen - nicht mit dem Blut in Zusammenhang stehen.

Bei niederen Wirbeltieren stellt der Darm ein Hauptreservoir für Mastzellen dar.

Nach MICHELS / (1938) cit. bei MOTA et al. (1956) / kommen Mastzellen im Verdauungstrakt aller Wirbeltiere vor. MOTA et al. (1956) fanden bei Hund und Katze in allen Darmabschnitten reichlich Mastzellen, während sie bei Ratten distal vom Vormagen nur selten Mastzellen beobachten konnten. Beim Menschen sieht man sie in Oesophagus / DRENNAN (1951) / , Magen / PÉLIKAN et al. (1964) , den Zotten und Lieberkühnschen Drüsen des Duodenum und verstreut in der Submucosa des Dünndarms / WESTPHAL (1891) / .

2. Dichte der Mastzellen

Zur Methodik

Um zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen, war es bei der unterschiedlichen Verteilung der Mastzellen auf die einzelnen Gewebsschichten des Rectums notwendig, die Dichtebestimmungen immer in entsprechenden Gewebbezirken durchzuführen. Die Submucosa läßt wegen ihrer größeren auszählbaren Fläche genauere Untersuchungen zu und ist deshalb zu bevorzugen.

Eine exakte Abgrenzung von Submucosa und Muscularis mucosae war lichtmikroskopisch oft nicht möglich, da Toluidinblau Muskelzellen nur in sehr geringem Maße anfärbt. Bei Betrachten der Schnitte in polarisiertem Licht lassen sich die beiden Schichten jedoch durch das unterschiedliche Verhalten der Muskelzellen und kollagenen Fasern in bezug auf die Doppelbrechung einwandfrei trennen. Wie aus Abb. 3 zu entnehmen ist, konnte aber dennoch nicht vermieden werden, daß bei einer Gruppe von Biopsien überhöhte Werte ausgezählt wurden. Eine Abhängigkeit der Mastzellzahl von der Fläche ließ sich aber nur bei solchen Präparaten feststellen, bei denen nur die oberste, besonders mastzellreiche Submucosaschicht zur Verfügung stand. PÉLIKAN et al. (1964) und RILLEY (1959) wiesen bei ihren Untersuchungen an der Magenschleimhaut bzw. der Haut des Menschen darauf hin, daß die Mastzellen in der Nähe von präformierten Strukturen - hier der Muscularis mucosae - gehäuft vorkommen.

Zur Aufstellung eines Normalwertes für die Dichte der Mastzellen/mm³ wurden deshalb nur die Ergebnisse von 31 Biopsien verwandt, die unter gleichen Voraussetzungen gewonnen wurden. Dabei ergab sich ein arithmetisches Mittel $\bar{x}$ von ungefähr 19.000 Mastzellen/mm³ mit einer Streubreite von $\pm 33\%$. Ein Vergleich mit der Mastzellichte anderer Organe des Menschen macht deutlich, daß die Rectumschleimhaut als sehr mastzellreich angesehen werden muß. Nach HJELMANN (1956) enthält der Herzmuskel 500 Mastzellen/mm³ und die Iris den

Spitzenwert von $15.000/\text{mm}^3$.

Über die physiologische Bedeutung derartiger Unterschiede ist kaum etwas Sicheres bekannt /GRAUMANN et al. (1964) /.

Wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, zeichnen sich 4 Fälle, denen eine Hyperlipaemie bzw. eine Hypercholesterinaemie gemeinsam ist, durch eine hohe Mastzell-dichte aus (als Dreiecke dargestellt). Bei einer Patientin (B., M.) erlaubt die ausgezählte Submucosafläche einen Vergleich mit dem aufgestellten Normalwert. Dieser wird um ungefähr 53 % bzw. 10.000 Mastzellen/ mm^3 überschritten. Bei den anderen 3 Fällen müssen die nur kleinen ausgezählten Flächen genügend berücksichtigt werden. Bei einem solchen Vorgehen lassen sich die Werte von 2 Patienten (H., W. und M., R.) noch dem obersten Normbereich zurechnen, während 1 Fall (H., G.) die Mastzellen - Zahlen aller 80 Rectumbiopsien weit übersteigt.

Auf die einzelnen Krankheitsbilder soll kurz eingegangen werden:

- a) Bei der sehr adipösen, 48 jrg. Patientin B., M. (KBl. Nr. 1 665) ist schon seit 12 Jahren ein Diabetes mellitus bekannt, dessen Einstellung schon mehrfach eine stationäre Behandlung erforderte. Bei der letzten klinischen Aufnahme (26.3.1965) konnte neben einem entgleisten Diabetes mellitus mit Neuritis und einer Retinopathia diabetica eine Hypercholesterinaemie von $682 \text{ mg}\%$ Gesamtcholesterin, davon $286 \text{ mg}\%$ frei und $396 \text{ mg}\%$ verestert, festgestellt werden. Daneben bestand bei der Pat. noch eine absolute Arrhythmie und eine Cataracta senilis. Der Blutdruck betrug $125/80$, die BSG $12/2$. Das Blutbild war bis auf eine leichte Erhöhung der Leukozyten unauffällig. Insbesondere wurden keine Blutmastzellen im Ausstrich ausgezählt. Die diabetische Stoffwechsellage konnte bei strenger Überwachung der Patientin durch rein diätetische Behandlung normalisiert werden, wie auch der Gesamtcholesteringehalt des Plasmas durch fettarme Kost auf $223 \text{ mg}\%$ gesenkt werden konnte.
- b) Aus der Vorgeschichte des 49 jrg. Patienten H., W. (KBl. Nr. 15,971) ist zu erwähnen, daß dieser als Kind durch Unfall einen Arm verlor, 1941 appendektomiert und 1948 tonsillektomiert wurde, 1944 eine bds. Kieferhöhlen- und Stirnhöhlenoperation durchgemacht hat, die vor 1 Jahr wiederholt werden mußte, und 1957 wegen Phäochromocytomverdacht resectomiert wurde. Außerdem ist seit 10 Jahren ein Diabetes mellitus und seit 7 Jahren eine Hyperlipaemie bekannt. Vor 3 Jahren erblindete der Patient auf einem Auge vorübergehend. Er kam am 19.10.1964 wegen einer diabetischen Gangrän an 3 Zehen rechts mit fast unerträglichen Schmerzen im Fuß zur Aufnahme. Neben einem behandlungsbedürftigen Diabetes mit starken arteriosklerotischen Erscheinungen, einer beginnenden Nephrosclerosis diabetica und einer Retinopathia diabetica stand eine essentielle, nicht xanthomatöse Hyperlipaemie im Vor-

dergrund des Krankheitsgeschehens. Bei der Einweisung hatte der Patient extrem hohe Cholesterin- und Neutralfettwerte im Blut (Gesamtcholesterin 744 mg%, davon frei 325 mg%, 53 % als Ester gebunden, Lipoidphosphor 1.100 mg%, Fettsäuren 9.024 mg% und Neutralfett 8.097 mg%). Nach fett-armer Diät und 2 täg. Thrombocidbehandlung (100 mg/die) wurde die Rectumbiopsie bei folgendem Fettstatus durchgeführt: Ges.-Cholesterin 404 mg%, davon frei 100 mg%, in Esterform 304 mg%, Lipoidphosphor 500 mg%, Fettsäuren 1.796 mg% und Neutralfett 1.273 mg%. Der Blutdruck betrug 130/70. Es wurde kein basophiler Granulozyt im Diff.-Blutbild ausgezählt.

- c) Die 53 jrg. Patientin M., R. (KBl. Nr. 17.206) kam zur Abklärung einer Hyperlipaemie am 31.3.1965 zur stationären Aufnahme. Anamnestisch ist neben einer Pleuritis sicca (1929) und Schleimbeutelentzündungen an Ellbogen und Knie (1959) ein flüchtiger apoplektischer Insult (1963) mit leichter linksseitiger Parese zu nennen. In den letzten 3 Monaten verlor die Patientin 10 kg an Körpergewicht bei zunehmendem Krankheitsgefühl verbunden mit Schwäche, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, recid. Durchfälle, Reizhusten, Frösteln, Nachtschweiße und Verfolgungsideen. Es wurde die Diagnose eines Zieve-Syndroms gestellt bestehend aus Leberparenchymschaden mit Hyperlipaemie, Hypercholesterinaemie und Haemolyse. Bei der Aufnahme hatte die schizophrene Patientin in red. AZ folgende Blutfettwerte: Gesamtcholesterin 1070 mg%, davon freies Chol. 330 mg%, Ester 740 mg%, Lip.-Phosphor 1.098 mg%, Fettsäuren 4.702 mg% und Neutralfett 3.562 mg%. 5 Tage vor der Rectumbiopsie waren die Blutfettwerte nach 4 täg. fettarmer Kost schon ohne medikamentöse Behandlung stark abgefallen (Cholesterin ges. 576 mg%, Lipoidphosphor 1.190 mg%, Fettsäuren 3.620 mg%, Neutralfett 2.704 mg%). Der Blutdruck schwankte zwischen 105/80 und 135/90, das Blutbild bis auf eine Trombozytenzahl von 14.000 und eine leicht gesteigerte Leukozytenzahl weitgehend normal. Im Diff.-Blutbild wurde 1 basophiler Granulozyt gezählt.
- d) Der 52 jrg. Patient H., G. (KBl. Nr. 15.350) wurde im Juli 1964 wegen akuter Oberbauchbeschwerden auf die chirurgische Abtl. eines auswärtigen Krankenhauses eingeliefert. Aus der Vorgeschichte sind Thrombophlebitiden und mehrfach rezidivierende Cholezystitiden bekannt. Bei Laboruntersuchungen fiel ein weißlich-gelbliches, lipaemisches Serum sowie eine Lebervergrößerung auf. Der Augenfundus war im Sinne einer Lipaemia retinae verändert. Der Patient wurde am 26.10.1964 zur weiteren Abklärung und Behandlung in die Tüb. Med. Univ.-Klinik verlegt. Hier wurde die Diagnose einer essentiellen

Hyperlipaemie (ohne Xanthome) mit Steatosis hepatis und allgemeiner Arteriosklerose gestellt. Das akute Ereignis wurde als akute Pankreatitis bei essentieller Hyperlipaemie gewertet. Der Blutdruck schwankte zwischen 110/70 und 170/80. Rastinon und Staub-Traugott waren negativ. Im Differentialblutbild wurden 2 basophile Granulozyten gezählt. Die Blutfettwerte betrugen am Aufnahmetag (31.7.1964): Gesamtcholesterin 1.470 mg%, davon 47 % verestert, Lipoidphosphor 1.228 mg%, Neutralfette 13.774 mg%. Diese nicht familiäre Hypercholesterinaemie und Hyperlipaemie ließ sich durch rein diätetische Maßnahmen beherrschen. Am Tage der Rectumbiopsie waren die Blutwerte aber bereits zur Norm abgefallen: Gesamtcholesterin 195 mg%, davon frei 55 mg%, als Ester gebunden 140 mg%, Lip.-Phosphor 212 mg%, Fettsrn. 338 mg%, Neutralfett 110 mg%.

Vom Heparin weiß man, daß es den "clearing factor" im Blut aktiviert /GRAUMANN et al. (1964);SZWEDA et al. (1962)/. Bei der pathologisch gesteigerten humoralen Heparinaktivität generalisierter Urticaria-pigmentosa-Formen, konnten MUTTER und Mitarbeiter (1963) und FERNEX (1962) eine Erniedrigung des Cholesteringehaltes im Blut nachweisen. Dieser pharmakologischen Wirkung wegen werden Heparin und Stoffe mit Heparinwirkung (Heparinoide) häufig mit Erfolg bei Hypercholesterin- und Hyperlipidaemien angewandt. Die auffallend hohen Mastzellwerte bei diesen Krankheitsbildern lassen an folgende Erklärung denken: Die normale Klarwirkung des Heparins reicht bei solch starken Störungen des Fettstoffwechsels nicht aus. Es kommt zu einer reaktiven Hyperplasie der Mastzellen, (wobei merkwürdigerweise fast nur die Gewebsmastzellen vermehrt gefunden werden). Offenbar kann bei Fällen mit stark gesteigerten Cholesterin- und Neutralfettwerten die Zunahme der Gewebsmastzellen und die gesteigerte Heparinproduktion den relativen Mangel an Heparin nicht kompensieren.

3. Form und Größe der Mastzellen

Form:

In den lockeren Bindegewebsschichten der Rectumschleimhaut ist vorwiegend eine runde oder ovale Zellform anzutreffen (78 %), während in der Muscularis mucosae und zwischen den Muskelzellen besonders eine spindelförmige Gestalt der Mastzellen vorkommt (71 %). Das zahlenmäßige Verhältnis von runden - ovalen zu spindelförmigen Zellen variiert in den einzelnen Körperregionen sehr stark und scheint von der Art des Bindegewebes abhängig zu sein. Im strafferen Bindegewebe der Haut überwiegt nach HIBBS et al. (1960) der spindelförmige Typ,

während im lockeren Bindegewebe des Magens die runde oder ovale Zellform vorherrscht. Es stellt sich nun die Frage, ob der Formunterschied der Mastzelle nur von rein morphologischem Interesse ist, oder ob damit auch wichtige strukturelle und funktionelle Veränderungen verknüpft sind. Durch elektronenmikroskopische Beobachtungen gelangten HIBBS et al. (1960) zu der Auffassung, daß es sich um zwei sehr verschiedene Zelltypen, wenn nicht sogar um unterschiedliche Zellarten handelt.

Größe:

Die Größenverhältnisse der Mastzellen von Mucosa und Submucosa sind in Abb. 4 zusammengefaßt. Die dargestellten Kurven setzen sich aus je 250 Einzelwerten ausgemessener Mastzellen zusammen. Aus beiden Kurven geht deutlich hervor, daß die Größe der Mastzelle im Rectum stark schwankt (6 - 27 μ in der Mucosa; 8 - 33 μ in der Submucosa). Auch die Größenverteilung der einzelnen Typen wies eine beachtliche Variationsbreite auf: In der Mucosa fand sich eine Streubreite von 6 - 12 μ bei der runden, 8 - 18 μ bei der ovalen und 12 - 27 μ bei der spindeligen Zellform; in der Submucosa dagegen Größenwerte von 8 - 13 μ , 10,5 - 19 μ , bzw. 13 - 33 μ bei den entsprechenden Typen.

Die Maxima, d.h. die am häufigsten vorkommenden Größen, sind aus den Gipfelpunkten der Kurven ersichtlich: in der Mucosa betragen sie für die runde und ovale Form 8,75 μ bzw. 10,5 μ ; in der Submucosa 8,75 μ bzw. 13 - 16 μ .

Die gestrichelte Kurve (Submucosa) ist gegenüber der Ausgezogenen (Mucosa) nach rechts verschoben. Damit ist die Vermutung bestätigt, daß die Mehrzahl der Mastzellen in der Submucosa einen höheren durchschnittlichen Größenwert erreicht.

4. Dichte der zytoplasmatischen Granula

Die in 17 Präparaten durchgeführte Bestimmung der Granuladichte ergab - bei einer Einteilung in die Stadien sehr dicht, dicht, mittel, locker und kernlose Granulahaufen - daß 95,6 % der Mastzellen des Rectums auf die Granulazustände dicht (10,4 %), mittel (69,5 %) und locker (15,7 %) entfallen. Die Dichtegrade kernlose Granulahaufen (3,7 %) und sehr dicht (0,7 %) machten zusammen nur 4,4 % aller Mastzellen aus. Da die Werte in den einzelnen Schnitten (bei gleicher Präparation) erheblich variierten (s. Abb. 6), und zwar 0 - 8 % bei sehr dicht, 0 - 25 % bei dicht, 48 - 92 % bei mittel, 4 - 39 % bei locker und 0 - 28 % bei kernlosen Granulahaufen, kam ich zu der Auffassung, daß diese Unterschiede

nicht nur auf Artefakten der Schnittbehandlung beruhen können, sondern mindestens zum Teil als Ausdruck echter unterschiedlicher Funktionszustände zu werten sind.

Bei dicht, mittel und locker, könnte es sich um verschiedene Reifegrade der Mastzelle handeln, bei sehr dicht um eine pyknotische Veränderung und bei den metachromatischen, kernlosen Granulahaufen um eine physiologische Degranulationsform, wie sie WEGELIUS und ASBOE-HANSEN (1956) beschrieben.

5. Ablagerungen von pigmentartigen Partikeln in der Rectumschleimhaut

Für die eigenartige Erscheinung von pigmentierten Körnchenwolken, die mit Toluidinblau grün bis schwarzgrün erschienen, keine Doppelbrechung aufwiesen, meist intrazellulär gelegen waren und eine Ausdehnung von 30 μ - 100 μ erreichten, fand sich keine Erklärung. Obwohl schon wiederholt der Mastzelle die Fähigkeit zur Phagozytose zugeschrieben wurde / SPICER (1962). ULTMANN (1964) MUTTER u.a. (1963) /, halte ich es für unwahrscheinlich, daß hier pigmentbeladene Mastzellen vorliegen.

II. POLARISATIONSOPTISCHE UNTERSUCHUNGEN

A. Prüfung der Gewebsmastzellen auf doppelbrechende Strukturen

Eine positive Doppelbrechung an Gewebsmastzellen wurde bisher nur von HORVÁTH (1959) bei Ratten beschrieben.

Auffallend ist bei diesem Befund, daß dieser Autor eine bisher bei keiner anderen Zelle gefundene Doppelbrechung des Zytoplasmas nachgewiesen haben will. Da er bei seinen Beobachtungen lediglich ein die ganze Zelle teilendes Polarisationskreuz fand, mußte, sofern dieser Befund stimmt, das feinstrukturierte Gefüge der Mastzellen einer strengen, auf einen Mittelpunkt bezogenen Ordnung folgen.

Bei den Untersuchungen hier ergab sich folgendes:

In formolfixierten Schnitten konnte trotz genauer Prüfung und langwieriger Variationen jedes einzelnen Versuchsschrittes (s. Abb. 1a) weder an Mastzellen der besonders mastzellenreichen Leberkapsel des Schweines eine positive Doppel-

brechung erkannt werden noch in den einzelnen Gewebsschichten des Rectums von Mensch und Schwein.

Erst bei Verwendung nativer, d.h. frischer, unfixierter Präparate, gelang es, doppelbrechende Strukturen in den Mastzellen nachzuweisen (genaue Versuchsanordnung s. Abb. 1b, mittlere Spalte).

Wie sich bei den Untersuchungen mit destilliertem Wasser herausstellte, zeigten die Gewebsmastzellen eine ähnlich geringe osmotische Resistenz wie die Blutmastzellen. Die vulnerablen Zellen blieben nur bei kurzzeitiger Anwendung von physiologischer Kochsalzlösung erhalten. STUTZMANN (1960) betont die ungewöhnlich leichte Verletzlichkeit der Zellmembran. KELLER et al. (1961) beschreiben eine Degranulierung, Schwellung und Vakuolisierung von sensibilisierten Rattenmastzellen nach Kontakt mit Antigenen. Ähnliche Veränderungen sollen nach Einwirken einiger Hormone, besonders nach Cortison- und ACTH-Gabe, beim Menschen vorkommen / GRAUMANN et al. (1964) /. Nach WEGELIUS-ASBOE-HANSEN (1956) kann jede Störung des physiko-chemischen Gleichgewichts zwischen Mastzellen und interzellulärer Grundsubstanz eine sofortige Mastzellreaktion auslösen. So genügen Wasserinjektionen ins Bindegewebe lebender Tiere, um z.B. bei Ratten und Hamstern Mastzellen und ihre Granula anschwellen zu lassen und diese zu zerstören. Diese Autoren messen derartigen Veränderungen von Mastzellen große Bedeutung bei, vor allem in Hinblick auf ihre physiologische Funktion bei der Organisation von Gewebsödemen durch Freisetzung von flüssigkeitsbindenden Mucopolysacchariden aus den Granula. Damit ließe sich auch die Anhäufung von Gewebsmastzellen um Gefäße sowie in Organkapseln und serösen Membranen besser verstehen: In einem bestimmten Verhältnis zur Gefäßpermeabilität stehend, wären die Mastzellen befähigt, perivaskuläre Ödeme in mucinöse Grundsubstanz umzuwandeln / WEGELIUS und ASBOE-HANSEN (1956); RILEY (1959) /.

RILEY (1959) sieht in den Granula eine aktive Organelle, die auf Veränderungen der Umgebung als intrazellulärer Osmometer reagiert und auf diese Weise ihren Inhalt entleeren kann. Den besten Schutz für die Erhaltung von lebenden Mastzellen in der Backentasche des Hamsters soll eine Mischung aus physiologischer Kochsalzlösung und 1 - 2 %iger Hyaluronsäure darstellen / WEGELIUS und ASBOE-HANSEN (1956) /.

In den Schichten aller 23 Rectumbiopsien, die nach der in Abb. 1b (mittlere Spalte) aufgezeigten Methode angefertigt und in linear polarisiertem Licht untersucht worden waren, fand sich eine fast durchweg starke Doppelbrechung von meist runden, ungefähr 1 μ großen, häufig durch positive Polarisationskreuze geteilte Partikel, die im Zytoplasma der Mastzelle gelegen waren (s. Abb. 7 und 8). Diese doppelbrechenden Strukturen in den Mastzellen waren

in Form, Größe, Zahl und Lokalisation mit den lichtoptischen Granula identisch. Auffallend war, daß ausschließlich diese metachromatischen Zellelemente ein Aufleuchten von doppelbrechenden Strukturen zeigten. Dieser Befund steht im Einklang mit den Arbeiten von H.P. MISSMAHL (1953, 1957, 1958, 1962, 1964, 1965):

Ausgehend von seiner Beobachtung am Amyloid, wo er diejenigen Stellen am ausgeprägtesten metachromatisch fand, welche Anisotropie aufwiesen, kam er zu der Ansicht, daß zwischen dem Auftreten von Metachromasie und gerichteter Zusammenlagerung von Farbstoffteilchen Zusammenhänge bestehen müssen (1953, 1957). Die Zunahme des Gangunterschieds der Doppelbrechung mit der Stärke der Metachromasie konnte er nicht nur bei Kongorot und Toluidinblau nachweisen, sondern bei allen von ihm untersuchten metachromatischen Farbstoffen (1962). Wie aus seiner aufgestellten mathematischen Formel hervorgeht, lassen alle doppelbrechenden und dichroitischen Farbstoffe bei gerichteter Zusammenlagerung ihrer Teilchen mehr Licht von den Wellenlängen, für welche Dichroismus besteht, durch, als bei statischer Unordnung der Farbstoffteilchen. Die Metachromasie läßt sich danach erklären durch diese für bestimmte Wellenlängen vermehrte Lichtdurchlässigkeit bei gerichteter Zusammenlagerung der Farbstoffteilchen sowie durch die unterschiedliche Wechselwirkung zwischen den Farbstoffmolekülen bei starker Annäherung derselben (1964). Je besser die Parallelstellung der Farbstoffaggregate ist, umso stärker wird die metachromatische Verfärbung (1964). Da nach GRAUMANN (1961) die Metachromasie eines Objektes auf dessen Ladungsdichte schließen läßt und für die Anlagerung des Toluidinblau die SO_3H -Gruppen des Heparins in den Granula verantwortlich gemacht werden (MISSMAHL, 1964/), könnte neben der Metachromasie auch die Stärke der Doppelbrechung ein Maßstab für die Heparinmenge und für den Sulfatierungsgrad der Mucopolysaccharide, d.h. den Reifegrad der Granula, darstellen.

Der chemische Aufbau der Mastzellgranula sowie die Einlagerung des Heparins sind noch nicht genau bekannt. Heparin als Säure und Histamin als Base sollen eine salzartige Verbindung in Form eines Histamin-Heparinates miteinander eingehen. Vielleicht werden die beiden Stoffe aber in einer viel komplizierteren Weise an einen Protein-Phospholipoid-Komplex gebunden (GRAUMANN et al. 1964); RILEY (1959) /.

Auch die morphologische Feinstruktur der Granula ist trotz wiederholter elektronenmikroskopischer Untersuchungen noch nicht endgültig geklärt:

ULTMANN et al. (1964) konnten bei einem Mastocytosekranken im Zytoplasma neben elektronendichten Granula auch Mitochondrien erkennen, BLOOM (1958) beobachtete in Mastocytomzellgranula von Kaninchen manchmal feingeschichtete Strukturen mit einer Ausdehnung von 30 - 40 Å.

Exakte Befunde an normalen Mastzellen aus Haut und Magenschleimhaut des Menschen erhoben HIBBS, BURCH und PHILLIPPS (1960). Um den empfindlichen Mastzellen den besten Schutz für ihre Erhaltung zu bieten - nämlich das natürliche Milieu im Gewebe -, gewannen sie das Material aus Biopsien. Wie schon bei der Besprechung der einzelnen Zellformen erwähnt, fanden sie 2 Typen von Mastzellen, die sich hauptsächlich durch den Aufbau ihrer Granula unterscheiden ließen: Während der spindelförmige Zelltyp meist homogene Granula aufwies, zeigte der im Magen weit häufigere runde bis ovale Zelltyp regelmäßig neben einer feinen, körnigen Substanz lamelläre Bündel. Das Verhältnis der beiden Granulakomponenten variierte von Zelle zu Zelle.

Mikroskopische Untersuchungen im polarisierten Licht ermöglichen an allen doppelbrechenden Objekten zuverlässige Aussagen über die Richtung und räumliche Anordnung der feinstrukturierten Elemente, welche Doppelbrechung bedingen (MISSMAHL 1964). Durch eine gerichtete Einlagerung des anisotropen Farbstoffs Toluidinblau in die Granula der basophilen Granulozyten nach Supravitalfärbung konnte die kaum erkennbare Doppelbrechung derselben verstärkt und erstmals deutlich sichtbar gemacht werden (MISSMAHL 1964; 1965).

Die neutrophilen und eosinophilen Granula bleiben dagegen isotrop. Die Körnchen der "Blutbasophilen" leuchten im Polarisationsmikroskop in einer gelb-rötlichen bis roten anomalen Polarisationsfarbe auf, die sich bei Kompensation mit einem elliptischen Kompensator ändert, und werden häufig durch Polarisationskreuze geteilt. Hieraus folgte MISSMAHL (1965), daß "die Toluidinblau-Teilchen mit ihrer längeren Achse senkrecht zu den Radien der Granula bzw. tangential zu den Granula stehen und aus schalenartig übereinander liegenden Schichten aufgebaut sind". Aus der Verzerrung der Polarisationskreuze schloß er auf eine ellipsoide äußere Körnchenform.

Es war von besonderem Interesse, nachzuprüfen, ob auch die "Gewebsbasophilen" bei entsprechendem methodischem Vorgehen doppelbrechende Granula erkennen lassen. Wie aus den Abbildungen 7 und 8 hervorgeht, zeigen die Granula der Gewebsmastzellen ein ähnliches polarisationsoptisches Verhalten. Da auch hier die Doppelbrechung "gleichmäßig über das ganze Körnchen auftritt", muß mit einer geordneten Feinstruktur im Inneren derselben gerechnet werden. Das häufige Auftreten von geraden Polarisationskreuzen macht zusammen mit den anomalen Polarisationsfarben einen aus Kugelschalen bestehenden Aufbau wahrscheinlich. Dieser Befund entspricht der bereits erwähnten elektronenmikroskopisch sichtbaren Lamellenstruktur der Granula runder und ovaler Mastzellen aus der Magenschleimhaut des Menschen. Allerdings nahmen HIBBS et al. (1960) eine rollenförmige Gestalt der Körnchen von Mastzellen an, bei denen sie ausschließlich eine lamellenartige Struktur vorfanden.

B. Versuche an basophilen Granulozyten = Blutmastzellen

Die Frage, welche Kriterien morphologischer, chemischer und funktioneller Art den Mastzellen des Gewebes und des Blutes gemeinsam sind bzw. eine Unterscheidung der beiden Zellarten zulassen, besteht schon seit ihrer Entdeckung. Als auffälligste gemeinsame Eigenschaft im Hellfeld erscheint das metachromotrope Verhalten der Granula, das auch bei den Blutmastzellen auf saure Mucopolysaccharide vom Heparintyp zurückgeführt wird /BOSELLA (1961); HALSE (1950)/. In lichtmikroskopischen Präparaten lassen sich basophile Granulozyten aber auch noch von Gewebsbasophilen unterscheiden, wenn sie ins Gewebe eingedrungen sind, da sie ihre Form behalten (RILEY /1959/).

Die Blutmastzelle ist immer rund und im Durchschnitt kleiner als die Gewebsmastzelle. Ihr Kern ist im Verhältnis zum Zellvolumen größer und wie bei den übrigen Granulozyten des Blutes gelappt. Bei den Gewebsbasophilen hingegen finden wir immer einen runden oder ovalen Zellkern. Die Granula der Blutmastzellen erscheinen im Vergleich zu den Körnchen der Gewebsmastzellen etwas größer, weniger häufig und unregelmäßiger im Zytoplasma lokalisiert.

Das polarisationsoptische Verhalten der beiden Mastzellarten wurde schon erörtert. Um die Doppelbrechung der Mastzellen aus Blut und Gewebe bei möglichst gleichen Versuchsbedingungen zu prüfen, wurden mit Toluidinblau supravitalgefärbte Blutausstriche wie die frischen, unfixierten Gewebsschnitte mit Terpeneol, Xylol und Caedax behandelt. Die starke Doppelbrechung blieb unverändert erhalten. Nach Einwirken von Alkohol hingegen verschwand die Anisotropie sowohl bei den Blut- wie bei den Gewebsbasophilen. Auch in bezug auf die osmotische Resistenz und die Wasserlöslichkeit fand sich gleiches Verhalten bei beiden Zellarten.

Besonders wichtige Gemeinsamkeiten scheinen auf biochemischem und funktionellem Gebiet vorzuliegen. Neben dem Vorkommen an Heparin soll auch ein Großteil des Bluthistamins beim Menschen in den basophilen Granulozyten enthalten sein /RILEY (1959)/. Nach BRANDT (1964) besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Histamingehalt des Blutes und der Zahl der basophilen Granulozyten. Die pharmakologische Wirkung der beiden hochaktiven Stoffe Histamin und Heparin wurde bereits besprochen (s. S. 4, 5, 30). Außer den erwähnten Eigenschaften soll Heparin auch noch einen cytostatischen Effekt auf Tumorzellen und eine antitoxische Wirkung besitzen /KUNZ (1964); SPICER (1962); GRAUMANN et al. (1964)/. Für eine gemeinsame Funktion sprechen auch folgende Tatsachen: Bei den verschiedenen Tierarten variiert die Mastzellzahl stark. SPICER (1962) konnte bei Untersuchungen an Laboratoriumstieren eine Abnahme der Zahl und Größe von Gewebsmastzellen in der Reihenfolge Hamster > Maus >

Ratte > Meerschweinchen > Kaninchen beobachten / s. auch MOTA et al. (1956) /. Da Blut- und Gewebsmastzellen jedoch in einem gewissen reziproken Verhältnis zueinander stehen sollen, würde sich aber z.B. auch für das Kaninchen, das sich durch eine starke Basophilie auszeichnet, ein ähnlicher Gesamtmastzellwert pro Körpergewichtseinheit berechnen lassen / RILEY (1959) cit. MAXIMOW; ADAMS (1953) /. Welche Verhältnisse beim Menschen anzunehmen sind, soll die folgende rechnerische Überlegung veranschaulichen: Für einen gesunden Erwachsenen ergibt sich - bei Annahme einer Blutmenge von 6 Litern, $5.000 \text{ Leukozyten/mm}^3$ mit einem 1 %igen Anteil von basophilen Granulozyten - ein Gesamtwert von $3 \cdot 10^8$ Blutmastzellen. Die Gesamtzahl der Gewebsmastzellen kann auf ungefähr $4,5 \cdot 10^{11}$ geschätzt werden, wenn wir die im Rectum gefundenen Mastzellwerte und ein Körpergewicht von 70 kg zugrunde legen. (Der Bindegewebsanteil wurde mit einem Drittel veranschlagt) Über 99,9 % aller Mastzellen entfallen bei diesen Fiktionen auf das Bindegewebe. Das zahlenmäßige Zurücktreten der basophilen Granulozyten läßt vermuten, daß diese Zellart in ihrem Wirkungsbereich weitgehend auf das Blut beschränkt bleibt. Umgekehrt spricht die aufgezeigte Relation dafür, daß die primäre Funktion der Gewebsmastzellen im Bindegewebe zu suchen ist. Diese Auffassung wird u.a. durch bekannte Befunde aus der pathologischen Anatomie gestützt. Fast bei allen Bindegewebskrankheiten, vor allem bei chronisch entzündlichen und allergischen Prozessen sowie Kollagenosen ist die Zahl der Gewebsmastzellen erhöht / BOSEILA (1961) /. Von den vielen über die Funktion der Gewebsmastzelle aufgestellten Hypothesen erscheint die von RILEY (1957; 1959) vertretene am zutreffendsten. Ähnlich wie ASBOE-HANSEN (1957; 1958) mißt auch RILEY der lokalen Mastzellfunktion im Bindegewebe die entscheidende Bedeutung bei. Sein hypothetisches Schema, das vorwiegend auf mikroskopischen Befunden beruht, sei hier kurz erwähnt, da es weitgehende Anerkennung gefunden hat: Die nach "Traumen" aus Mastzellen freigesetzte metachromatische Substanz - entweder in Form ganzer Granula oder als amorphe Masse -, gelangt entweder über phagocytierende Fibroblasten oder unmittelbar in die Grundsubstanz des Bindegewebes. Während dieses akuten Ödemzustandes sinkt die nachweisbare Zahl der Mastzellen. Wenn das Stadium der Fibrillogenese einsetzt, steigt sie bis über die Norm an. Mastzellvorstufen und erhalten gebliebene entgranulierte Zellen sollen durch Aufnahme von Mucopolysacchariden aus der Bindegewebsgrundsubstanz zu funktionsfähigen Mastzellen ausreifen bzw. ihre ehemalige Form wiedergewinnen können. Parallel zu der Abnahme aller zelligen Bestandteile mit dem Fibrosierungsgrad fällt die Zahl der Mastzellen erneut ab. Bleibt eine bindegewebige Umwandlung des Ödems jedoch aus, so lassen sich in den sich bildenden chronischen, eiweißreichen Ödemen hohe Mastzellwerte nachweisen. Bei chronischer Stauung der Lymphe sollen Mastzellen noch stärker zu-

nehmen. Wenn der Heilungsprozeß normal verläuft, erfolgt die Abgabe und Aufnahme von metachromatischer Substanz durch die Mastzellen in der Art eines Kreislaufes im Gewebe.

In welchem Maße auch das Histamin an derartigen Vorgängen beteiligt ist, muß - wegen der großen Schwierigkeiten seiner histologischen Darstellbarkeit - vorläufig noch offen gelassen werden. Bei Annahme einer chemischen Koppelung des Histamins an das Heparin (s.S. 34) ist aber auch für das Histamin ein solcher Zyklus im Gewebe anzunehmen. Als weiteres wichtiges Argument kann die leichte Freisetzung dieses Stoffes aus den Mastzellen gelten, die durch die Entdeckung der "Histaminliberatoren" systematisch untersucht werden konnte. Zudem lassen sich nach RILEY (1959) an Mastzellen, die Histamin abgegeben haben, ähnliche Veränderungen beobachten.

Zwar ist heute noch nicht endgültig entschieden, ob die im Blut vorkommenden Mastzellen genau dieselben Funktionen wie die Gewebsmastzellen ausüben / ULTMANN et al. (1964) /, doch lassen die vielen Gemeinsamkeiten morphologischer, chemischer und funktioneller Art - trotz der unterschiedlichen Abstammung - kaum mehr Zweifel an einer nahen Verwandtschaft der beiden Zellarten zu.

ZUSAMMENFASSUNG

1. In den Bindegewebsschichten der Rectumschleimhaut des Menschen ließ sich bei den vorliegenden Untersuchungen ein großes Vorkommen an Gewebsmastzellen nachweisen.
2. Von insgesamt 81 Rectumbiopsien, die auf die Dichte der Mastzellen im Gewebe untersucht wurden waren, konnte bei einer vergleichbaren Gruppe von 30 Präparaten ein arithmetisches Mittel von ungefähr $19.000/\text{mm}^3$ mit einer Streubreite von $\pm 33\%$ errechnet werden.
3. 4 Patienten mit Hypercholesterinaemie bzw. Hyperlipaemie zeigten besonders hohe Mastzellwerte.
4. In der Mucosa- und Submucosaschicht des Rectum herrscht eine runde oder ovale Mastzellform vor (80 %). Lediglich in der Muscularis mucosae überwiegt ein spindelförmiger Zelltyp.
5. Die Größe der Mastzellen in der Rectumschleimhaut streut zwischen 6 und $33\ \mu$. In der Submucosa erreichen die Mastzellen etwas höhere Werte als in der Mucosa.
6. Die Dichte der Mastzellgranula schwankt von sehr dicht- dicht- mittel- locker bis zu diffusen, kernlosen Granulahaufen und kann als Ausdruck von verschiedenen Funktionszuständen gewertet werden.
7. Unfixierte, mit Toluidinblau angefärbte Schnitte von 23 Rectumbiopsien wurden auf das polarisationsoptische Verhalten der Mastzellen untersucht. Zwischen gekreuzten Polars leuchteten doppelbrechende Strukturen in verschiedenen Farben auf, die in Form, Größe und Lage im Zytoplasma genau den Mastzellgranula entsprechen. Weder im Kern noch im Zytoplasma konnten weitere anisotrope Strukturen beobachtet werden.
8. Die gerichtete Einlagerung von Toluidinblau und das Auftreten von Polarisationskreuzen mit geraden Achsen macht einen geschichteten, aus Kugelschalen bestehenden Aufbau der Mastzellgranula wahrscheinlich.

9. Basophile Granulozyten (-Blutmastzellen), die mit Toluidinblau supravital gefärbt werden, zeigen gleiches Verhalten wie die Gewebsmastzellen in bezug auf Doppelbrechung, osmotische Resistenz und Wasserlöslichkeit.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, S.: The effects of anaphylactic and peptone shock on the coagulability of rabbit and guinea - pig blood. The Journ. of Pharm. a. Pharmacol. 9, 580 - 585 (1953)
2. ASBOE-HANSEN, G.: Mucopolysaccharides in normal skin, with reference to diseased skin. Act. dermat.-venerol. 3, 396 - 398 (1957)
3. ASBOE-HANSEN, G.: Urticaria pigmentosa with generalized tissue mastocytosis and blood basophilia. A.M.A. Arch. of Dermatol. 81, 198 - 202 (1960)
4. ASBOE-HANSEN, G. and D. GICK: Influence of various agents on mast cells isolated from rat peritoneal fluid. Soc. f. Exp. Biol. a. Med. 98, 458 - 461 (1958)
5. BARGMANN, W.: Das Stützgewebe, in: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 2. Aufl., Thieme, Stuttg. (1956)
6. BENDITT, E.P., WONG, R.L., ARASE, M. and E. ROEPER: 5 - Hydroxytryptamine in mast cells. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 90, 303 - 304 (1955)
7. BENDITT, E.P. and D. MITZIGA: Observations on the concentration of histamine and heparin in mast cells. J. Histochem. Cytochem. 3, 385 (1955)
8. BLOOM, G.D.: The mast cell in health and disease. in: Heparin and thromboplastin with a survey on Willebrand's disease. 81 - 92 F. Schattauer-Verl. Stuttgart (1963)

9. BLOOM, G.D. and J.W. KELLY: The copper phthalocyanin dye 'Astrablau' and its staining properties, especially the staining of mast cells.
Histochem. 2, 48 - 57 (1960)
10. BLOOM, G.D. Zentralbl. Veterinärmed. 5, 443 (1959)
cit bei HIBBS, R.G. et al (1960)
11. BOSEILA, A. and TOONE, E.C.: Basophil leucocytes (blood mast cells) in rheumatoid arthritis.
Act. Rheumat. Scand. 6, 183 - 190 (1961)
12. BRANDT, L., CEDERQUIST, E., RORSMAN, H. and N. TRYDING: Blood histamine and basophil leucocytes in polycythemia.
Act. Med. Scand. 176, 745 - 750 (1964)
13. BURKL, W.: Über Mastzellen und ihre Aufgaben.
Wien. Klin. Wschr. 64, 411 - 415 (1952)
14. CAMBEL, P., CONROY, C.E. and J.I. SGOURIS: Gastric mast cell diapedesis in the albino rat.
Science 115, 373 - 374 (1952)
15. DEMIS, D.J.: Histaminuria in mastocytosis.
Arch. of Int. Med. 111, 309 - 314 (1963)
16. DRENNAN, J.M.: The mast cells in urticaria pigmentosa.
J. Path. Bact. 63, 513 - 520 (1951)
17. EHRLICH, P.: Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihre Verwendung in der mikroskopischen Technik.
Arch. mikrosk. Anatom. 13, 263 - 277 (1877)
18. FERNEX, M.: L'urticaire pigmentaire généralisée de l'adulte: une mastocytose.
Journ. Suisse de Méd 92, 608 - 621 (1962)
19. FISCHER, H.: Zur Pathogenese der Urticaria pigmentosa.
Derm. Wschr. 145, 237 - 252 (1962)
20. FRANZEN, F.: Phäochromocytome, Carcinoide und Mastocytome.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 207, 571 - 584 (1962)

21. FULLMER, H.M.: Differences in mechanism in staining reactions for mast cells.
Nature 183/2, 1274 - 1275 (1959)
22. GEYER, G.: Zur Leistungsfähigkeit der Bracco-Curti-Reaktion.
Act. Histochem. 14, 307 - 314 (1962)
23. GOMORI, G.: The histochemistry of mucopolysaccharides.
Brit. J. Exp. Path. 35, 377 - 380 (1954)
24. GONNELLA, J.S. and LIPSEY, A.I.: Mastocytosis manifested by hepatosplenomegaly.
New Engl. J. of Med. 271, 533 - 535 (1964)
25. GRAUMANN, W. und K. NEUMANN: Handbuch der Histochemie.
Band II/2 Polysaccharide, 66 - 84
G. Fischer Verl. Stuttgart (1964)
26. GRAUMANN, W.: Stärke der Metachromotropie.
Histochemie 2, 244 - 254 (1961)
27. HAISE, Th.: Heparin und Heparinoide, Dicumarol.
S. Hirzel-Verl. Stuttgart (1950)
28. HIBBS, R.G., BURCH, G.E. and J.H. PHILLIPS: Electron- microscopic observations on the human mast cell.
Am. Heart Journ. 60, 121 - 127 (1960)
29. HIGGINBOTHMAN, R.D. and T.F. DOUGHERTY: "Micello-phagosis" and detoxification.
Res Bull. 2, 27 (1957)
30. HJEMANN, G. (1956) cit. bei GRAUMANN, W. and K. NEUMANN (1964)
31. HOLMGREN, H. und O. WILANDER: Beitrag zur Kenntnis der Chemie und Funktion der Ehrlich'schen Mastzellen.
Z. f. mikr. anat. Forsch. 42, 242 - 278 (1937)
32. HOLZMANN, H.: Was ist über Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Urticaria pigmentosa bekannt?
D. M. W. 51, 2438 - 2439 (1964)

33. HORVÁTH, L.: Some data concerning the submicroscopic morphology of mast cells I/II.
Act. morph. Hung. 9, 35 - 43 (1959)
34. JANOWER M.J.: Mastocytosis of the gastrointestinal tract.
Act. Radiol. 57, 489 - 493 (1962)
35. JORPES, J.E.; HOLMGREN, H. and O. WILANDER: Über das Vorkommen von Heparin in den Gefäßwänden der Augen.
Z. f. mikr. anat. Forsch. 42, 279 - 300 (1937)
36. JORPES, J.E.: Heparin in the treatment of thrombosis.
2 nd. ed., London, Oxford Univ. Press (1946)
37. KELLER, R. und M. SCHWARZ-SPECK: Zum immunologischen Verhalten isolierter Mastzellen.
Inter. Arch. Allergy 19, 202 - 209 (1961)
38. KELLY, J.W.: The metachromatic reaction.
In HELLBRUNN und WEBER, Protoplasmatologia, Bd. II, Springer-Verl. Wien (1956)
39. KRESBACH, E. und R. NEUHOLD: Chronische Mastzellretikuloze mit Histaminanfällen.
Wien. Med. Wschr. 115, 344 - 348 (1965)
40. KUNZ, J.: Autoradiographische Untersuchungen der Mastzellen in Eisendextran-induzierten Sarkomen.
Act. biol. med. germ. 13, 233 - 238 (1963)
41. LEHNER, J.: Das Mastzellproblem und die Metachromasiefrage.
Ergeb. Anat. Entwickl. Geschichte 25, 67 - 184 (1924)
42. LENNERT, K.: Zur pathologischen Anatomie der "Mastocytosen" mit einigen Bemerkungen zur Cytochemie der Mastzellen.
Arch. Klin. u. exp. Dermat. 213, 606 - 624 (1961)
43. LISON, L.: Etudes sur la métachromasie. Colorants métachromatiques et substances chromotropes.
Arch. Biol. (Liège) 46, 599 - 668 (1935)

44. MARSHALL, J., WALKER, J., LUSIE, H.I., HANSEN, J.D.L.
and MACKENZIE, D.: Solitary mastocytoma
and the mastocytosis.
South Afric. Med. J. 31, 867 - 876 (1957)
45. MICHELS, N.A.: The mast cells (1938) cit. bei MOTA et al.
(1956)
46. MISSMAHL, H.P.: Die Beeinflussung des polarisierten Lichtes durch
die Amyloïdsubstanz.
Ann. Histochem. Suppl. 1, 225 - 234 (1962)
47. MISSMAHL, H.P. und M. HARTWIG: Polarisationsoptische Untersuchungen
an der Amyloïdsubstanz.
Virchows Arch. path. Anat. 324, 489 - 508
(1953)
48. MISSMAHL, H.P.: Polarisationsoptischer Beitrag zur Kongorot-
färbung des Amyloids.
Z. wiss. Mikr. 63, 134 - 139 (1957)
49. MISSMAHL, H.P.: Beziehung zwischen gerichteter Einlagerung
doppelbrechender und dichroitischer Farbstoffe
und dem Auftreten von Metachromasie.
Act. histochem. (Jena), Suppl. 1, 153, (1958)
50. MISSMAHL, H.P.: Metachromasie durch gerichtete Zusammen-
lagerung von Farbstoffteilchen, erläutert am
optischen Verhalten des Toluidinblau.
Histochem. 3, 396 - 412 (1964)
51. MISSMAHL, H.P. und B. STROHMAIER: Anlagerung von Grundsubstanz an
kollagene Fasern.
Z. f. d. ges. exp. Med. 138, 452 - 460 (1964)
52. MISSMAHL H.P.: Nachweis von doppelbrechenden Strukturen im
Protoplasma der Leukozyten des peripheren Blutes
nach Supravitalfärbung mit Toluidinblau beim
Menschen.
Klin. Wschr. 42, 750 - 751 (1964)
53. MISSMAHL, H.P.: Der feinstrukturelle Aufbau der Granula basophiler
Leucocyten des menschlichen Blutes.
Blut 12, 159 - 163 (1965)

54. MOTA, I., FERRI, A.G. and S.YONEDA: The distribution of mast cells in the digestive tract of laboratory animals: the digestive tract of laboratory animals: its bearings on the problem of the location of histamine in tissues.
Quart. J. micr. Sci. 97, 251 - 256 (1956)
55. MUTTER, R.D., TANNENBAUM, M. and E.J. ULTMANN: Systematic mast cell disease.
Ann. Intern. Med. 59, 887 - 906 (1963)
56. PÉLIKAN, V., KODONSEK, R. und J. VRÁNA: Einfluß des Histamins und ACTH auf den Mastzellgehalt in der Magenschleimhaut.
Deutsche Zeitschr. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. 24, 198 - 202 (1964)
57. QUENSEL, U.: Studien über die Gewebasmastzellen.
Act. path. microbiol. Scand. Suppl. 16, 358 - 375 (1933)
58. RILLEY, J.F.: Functions of the tissue mast cells.
Res. Bull. 3, 18 (1957)
59. RILEY, J.F.: Histamine in tissue mast cells.
Science. 118, 332 - 333 (1953)
60. RILEY, J.F.: The mast cells.
Livingstone, Edinburgh a. London (1959)
61. ROMEIS, B.: Taschenbuch der mikroskopischen Technik.
14. Aufl., Verl. v. R. Oldenbourg, Münch. u. Berlin (1943)
62. SANSONOW, N.M.: Wanderelemente der Darmschleimhaut bei Säugetieren.
Folia haematol. Leipzig, 8, 227 - 228 (1909)
63. SCHAUER, A.: Die Mastzelle.
G. Fischer- Verl. Stuttgt. (1964)
64. SCHAUER, A. und WERLE, E.: Zur histochemischen Darstellung des Histamins der Mastzellen.
Z. ges. exper. Med. 131, 100 - 104 (1959)

65. SCHAYER, R.W.: Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo.
Physiol. Rev. 39, 116 - 125 (1959)
66. SPICER, S.S.: Histochemical properties of mucopolysaccharide and basic protein in mast cells.
Annals of the N.Y. Acad of Science 103, 322 - 332 (1963)
67. SPOLTER, L., RICE, L.J. and W. MARX: Biosynthesis of heparin. Evidence for the transfer of radioactive sulfat to small-molecular-weight acceptors.
Biochim. biophysica Acta (Amsterdam) 74, 188 - 192 (1963)
68. STURM, A. jr. und G. STÜTTGEN: Nachweis von 5-Hydroxytryptophan in menschlichen Mastzellen.
Klin. Wochenschrift 40, 199 - 201 (1962)
69. STUTZMANN, L., ZSOLDOS, S., AMBRUS, J. and G. ASBOE-HANSEN: Systemic mast cell disease.
The Am. J. of Med. 19, 894 - 901 (1960)
70. SZWEDA, J.A., ABRAHAM, J.P., NIXON, R.K. and C.E. RUPE: Systemic mast cell disease.
Am. J. Med. 32, 227 - 239 (1962)
71. TOURAINE, A., SOLENTE, G. and P. RENAULT: Urticaire pigmentaire avec reactions splenique et myelique.
Bull. Soc. franç. Derm.-Syph. 40, 1691 - 1694 (1933)
72. ULMANN, J.E., MUTTER, R.D., TANNENBAUM, M. and R.R.P. WARNER: Clinical, cytologic, and biochemical studies in systematic mast cell disease.
Ann. of J. Med. 61/2, 326 - 333 (1964)
73. WEGELIUS, O. and G. ASBOE-HANSEN: Mast cells and tissue water.
Exp. Cell. Res. 11, 437 - 443 (1956)
74. WEGELIUS, O. and G. HJELMANN: Vital staining of mast cells and fibrocytes.
Act. path. microbiol. Scand. 36, 304 - 308 (1955)

75. WESTPHAL, E.: In EHRLICH, P.: Farbenanalytische Untersuchungen.
Berlin (1891)
76. WINKELMANN, R.K.: Orthomatic, species-limited staining of mast cells with night blue.
Stain Techn. 34, 227 - 231 (1959)

Herrn Professor Mißmahl möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit danken.

Dank schulde ich auch Fr^l. Stöffler für die Hilfeleistung bei der Einarbeitung in die mikroskopische Technik.

Lebenslauf

Am 26. Mai 1940 bin ich, Ernst-Ulrich Meuret, als Sohn des Dr. med. Walter Meuret, leitender Arzt der Inneren Abteilung des Bezirkskrankenhauses Tuttlingen, und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Hellfritsch, in Tuttlingen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Tuttlingen trat ich im Herbst 1950 in das dortige Gymnasium ein, wo ich im Frühjahr 1960 die Reifeprüfung bestand.

Zum Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und legte dort nach dem 3. vorklinischen Semester im Sommer 1961 das Vorphysikum und nach dem 6. vorklinischen Semester das Physikum ab.

Das erste klinische Semester studierte ich an der Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck, das darauffolgende Wintersemester 1963/64 an der Medizinischen Fakultät der Universität in Wien.

Ab Sommersemester 1964 studierte ich wieder in Tübingen, wo ich im August 1967 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ablegte.

